# Funktionsprüfungen an transplantierten Nieren

---

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Friedrich Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

**Dr. Wilhelm Lobenhoffer**
Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik

**Jena**
Gustav Fischer
1913

# Funktionsprüfungen an transplantierten Nieren

---

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Friedrich Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

**Dr. Wilhelm Lobenhoffer**
Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik

**Jena**
Gustav Fischer
1913

Besonderer Abdruck
aus den
„Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie".
Sechsundzwanzigster Band. 2. Heft.
1913.

Das Studium der Innervation der Niere hat von jeher das lebhafteste Interesse erregt; sowohl von seiten der Anatomen, wie von seiten der Physiologen wurden zahlreiche Versuche gemacht, Klarheit über die vielen schwebenden Fragen zu schaffen.

Da sich bei den Arbeiten der Experimentalphysiologen sehr bald das Bedürfnis herausstellte, über das Woher und Wohin der vielen Nervenfasern, die mit den Gefäßen zur Niere ziehen, unterrichtet zu sein, existieren auch eingehende makroskopische und mikroskopische Untersuchungen über die Nierennerven, besonders der zu den Experimenten am meisten benützten Tiere, der Kaninchen und Hunde. Eine Beschreibung vom Splanchnicus des Kaninchens gab 1836 Ploch; sie wurde von Krause in das Lehrbuch der Anatomie des Kaninchens aufgenommen. Eine genaue Untersuchung über die Nierennerven des Hundes gab Nöllner auf Veranlassung von Eckhard, der bei seinen zahlreichen Versuchen mit Nieren das Bedürfnis nach einer genauen anatomischen Bearbeitung dieses Gebietes fühlte. Nöllner gibt eine detaillierte Beschreibung des Ursprunges des Nervus splanchnicus major aus dem Grenzstrang des Sympathicus und seiner Beziehungen zu den im Gebiet der Nebenniere liegenden Ganglien, sowie seiner Anastomosen und der als Splanchnicus minor zu bezeichnenden Fasern.

Größere Schwierigkeiten bereiteten die histologischen Untersuchungen, wohl zum größten Teil wegen der Unsicherheit der Methoden der Nervenfärbung. Das Nervensystem der Harnblase und des Ureters wurde zuerst 1847 und 1852 von Remak untersucht, daran schlossen sich Studien von Billroth (1858), Manz (1859 u. 1860), His (1863), Klebs (1863 u. 1865), Kisselew (1868) und Lardowsky (1871/72), (zit. nach Rud. Meier).

Die erste Erwähnung über das Vorhandensein von Ganglienzellen im Nierenbecken wurden von Tyson 1879 getan, der sie im Hilus renalis junger Schweine fand. Genauere Untersuchungen stammen von Meier (1881). Er fand, daß der Ureter in seiner bindegewebigen Submucosa im ganzen Verlauf mit seiner trichterförmigen Erweiterung durchweg an seinen Nervenverzweigungen Ganglienzellen zeige; sie stünden an Größe und Häufigkeit jenen der Blase nach. Am deutlichsten fand er die Ganglien der Muskelschichten, die in den äußeren Partien der Längsfaserschicht, aber dann auch in Gruppen an der Grenze der darauffolgenden Ringfasern lägen. Verbindungen untereinander und mit den den Harnleiter umspinnenden Nervenfasern glaubte Meier ebenfalls konstatieren zu können. Er konnte die Ganglienzellen verfolgen bis gegen die Spitze der Nierenpapillen, soweit ein bindegewebiges und muskuläres Stratum unter dem Epithel liegt; er fand sie hauptsächlich in das Netz der umspinnenden Nervenfasern eingelagert. Die Untersuchungen zeigten bei Mensch, Kalb und Schwein und Kaninchen Uebereinstimmung. In der später noch zu erwähnenden Arbeit von Wittich sind ebenfalls anatomische Untersuchungsresultate angeführt. Wittich fand im Nierenbecken auch makroskopisch Ganglien — meist 3, und noch viele mikroskopische.

Wesentliche weitere Untersuchungen wurden dann lange Zeit in dieser Hinsicht nicht mehr erhoben. In Köllikers Gewebelehre ist über dieses Kapitel nur gesagt: Die Nierennerven vom Plexus coeliacus des Sympathicus sind ziemlich zahlreich, bilden ein die Arterie umstrickendes Geflecht, haben noch einige Knötchen im Hilus und lassen sich mit den Gefäßen bis zu den Interlobulararterien verfolgen. Eingehende Bearbeitung haben die Endigungen der Nerven in der Nierensubstanz gefunden. Anfangs gelang es nur, die Beziehungen zu den Gefäßen klarzulegen. Ebner zieht aus den Untersuchungen von Azonlay, Retzius, Berkley, Kölliker und Disse folgendes Fazit: „Ein Teil der Nerven versorgt mit reichlichen terminalen Plexusbildungen sowohl die größeren wie die kleineren Arterien und dürften dieselben ebenso, wie dies Dogiel für die Arterien der Nierenkapsel direkt nachgewiesen, zum Teil sensiblen Endbäumchen der Adventitia, zum Teil jedoch motorischen Endigungen der Muskelhaut angehören. Mit den Vasa afferentia gelangen die Nerven bis an die Malpighischen Körperchen, an deren Bowmanscher Kapsel man da und dort terminale Fasern sich anlegen sieht, die wohl nur sensibler Natur sein können". 1901 erschien eine Arbeit von Smirnow, die über Untersuchungen über das Nervensystem der Niere berichtet. Das Resultat faßt er folgendermaßen zusammen: „Die Nervenstämmchen, welche von seiten des Sinus renalis in die Niere gehen, wenden sich dahin zum Teil mit den Blutgefäßen, zum Teil gehen sie zusammen mit dem Harnleiter; sie bestehen sowohl hauptsächlich aus marklosen Nervenfasern, wie auch aus

markhaltigen Fasern von verschiedenem Kaliber; der größte Teil der letzteren gehört zu den feinen markhaltigen Nervenfasern. Im Sinus renalis bildet sich ein mächtiges Geflecht von Nervenstämmchen, an welchem sowohl die längs den Blutgefäßen verlaufenden Nerven, als auch die in den äußeren Teilen der Wandung des Nierenbeckens verlaufenden Nerven teilnehmen. Bei einem 7-monatigen menschlichen Fötus, bei einer erwachsenen Katze, einer weißen Ratte, einem Meerschweinchen und einem Backhörnchen beobachtete ich in einigen Knotenpunkten dieses Geflechtes und längs dem Gange der Nervenstämmchen multipolare Nervenzellen mit einem deutlich ausgedrückten Nervenfortsatz, an welchem man zuweilen die feine Markhülle wahrnehmen konnte, und mit einer größeren oder geringeren Anzahl von Dendriten, die sich in zahlreiche Endfäden verzweigten, welche entweder auf den Körper und Dendriten anderer Nervenzellen oder im interstitiellen Bindegewebe zwischen den Nervenfasern des Geflechtes und den Nervenstämmchen lagen. Die von mir im Sinus renalis bei den genannten Säugetieren wahrgenommenen Nervenzellen erschienen entweder in der Art von vereinzelten Zellen oder in der Art von kleinen Anhäufungen von 4—6—10 Zellen, nach deren morphologischen Charakter man bis zu einem gewissen Grade den Schluß ziehen konnte, daß sie zum sympathischen Nervensystem gehörten."

Bezüglich der Nervenendigungen in der Gefäßwand und der Außenfläche der Bowmanschen Kapsel konnte Smirnow die von Ebner zusammengefaßten Resultate früherer Autoren bestätigen.

Weiterhin gelang es ihm, die Endigungen von Nervenfasern in den Harnkanälchen, die schon Disse, Azoulay und Berkley gesehen hatten, weiter zu verfolgen. Kurz zusammengefaßt, wissen wir anatomisch vom Nervensystem der Niere bis jetzt folgendes: Die zum Nierenbecken ziehenden Nervenstämmchen gehören dem Nervus splanchnicus major und minor zu und stammen aus dem Sympathicus (Nöllner). In ihr Geflecht sind im Nierenbecken Ganglienzellen einzeln und in kleinen Gruppen eingestreut, die zum Teil dem Plexus der ableitenden Harnwege angehören (Meier), andere Gruppen scheinen mehr selbständig zu sein (Smirnow). Die in das Nierenparenchym eintretenden Nervenfasern enden zum Teil im Gefäßsystem, zum Teil in den Harnkanälchen.

Bei dem Reichtum an Nervenstämmchen, die in das Nierenbecken treten, ist es selbstverständlich, daß sehr frühzeitig Versuche gemacht wurden, den Einfluß zu ergründen, den sie auf die Funktion der Organe ausüben. Die Resultate sind, wo sie überhaupt scharf formuliert sind, oft einander direkt entgegengesetzt; die eingeschlagenen Wege sind sehr verschieden.

Die ersten Versuche in dieser Richtung stammen (nach Heidenhain) von Krimer (1820). Er durchschnitt die Nierennerven und fand, daß nach dieser Operation der Harn ärmer an Harnstoff, Harnsäure,

Phosphorsäure und Salzen werde, dagegen Blutfarbstoff und Eiweiß noch aufnehme.

Brachet ging einen Schritt weiter (1836), er zerriß nicht nur die sichtbaren Nierennerven, sondern in der Voraussetzung, daß in der Gefäßwand Fasern verlaufen könnten, die makroskopisch nicht erreichbar sind, durchschnitt er die Arterie selbst und stellte den Blutzufluß durch ein eingesetztes Glasröhrchen wieder her, mit dem Erfolg, daß die Harnabsonderung ganz aufhörte.

Haffter berichtet 1854 über Versuche von Splanchnicusdurchschneidungen, die keinen Einfluß auf die Nierenarbeit hatten.

In ähnlicher Weise gingen Johannes Müller und Peipers vor, nur suchten sie die in der Arterienwand vermuteten Nervenfasern dadurch leitungsunfähig zu machen, daß sie eine um die Arterienwand gelegte Ligatur scharf anzogen und dann wieder lösten. In einem einzigen Versuch blieb die Harnabsonderung erhalten, es trat aber Blut im Urin auf, in allen anderen Fällen sistierte sie überhaupt. Der Wert dieser Experimente wurde von Valentin und Ludwig angezweifelt, da erstens eine Zirkulationsstörung in der Niere gesetzt würde und zweitens der Effekt auf die Fasern nur ein sehr vorübergehender sein könne (Wittich).

Cl. Bernards Versuche mit Splanchnicusdurchschneidungen und -reizungen ergaben keine konstanten und eindeutigen Resultate, seine Veröffentlichungen regten aber zu zahlreichen Nachuntersuchungen in dieser Richtung an.

Die für die vorliegenden Fragen wichtigste Arbeit der Art ist die 1860 von Wittich veröffentlichte. Er formuliert die Resultate der Durchschneidungs- und Reizungsversuche dahin, daß vorläufig auf keinen Fall ein direkter Einfluß des Zentralnervensystems oder bebestimmter Bahnen auf die Harnsekretion festzulegen sei; daß also keine „Sekretionsnerven“ bestünden. Der Einfluß bestünde nur in einer quantitativen Veränderung; wenn also je eine direkte Abhängigkeit sich doch noch herausstellen sollte, so könnte sie nur regulatorischer Art sein, ähnlich wie der Splanchnicus die Darmbewegung oder der Vagus die Harnbewegung beeinflusse. Bei allen angestellten Durchschneidungsversuchen (Bernard und Schiff) seien die sicher nicht gleichgültigen psychischen Einwirkungen anf die Nierenfunktion infolge des Eingriffes ganz außer acht gelassen.

Eine ganz andere Frage sei, ob die sich im Nierenparenchym ausbreitenden Nerven einen kontinuierlichen, vom Rückenmark unabhängigen Einfluß auf die sekretorischen Vorgänge ausüben. In den zahlreichen Ganglienzellen der Niere sei die anatomische Grundlage dafür gegeben, und die geringen pathologischen Veränderungen der Nierennerven nach den Durchschneidungsversuchen machen es wahrscheinlich, daß sie aus den Ganglienzellen des Nierenbeckens ent-

springen. Gegen diese Annahme spräche kein einziger der bis daher veröffentlichten Versuche, für sie der oben erwähnte Grund, wenn anders das Wellersche Gesetz Gültigkeit habe. Jede Entfernung von Nerven und Ganglien außerhalb der Niere lasse immer noch die Möglichkeit bestehen, daß die eigentlichen Zentren die im Inneren gelegenen jeder Experimentation unzugänglichen Ganglien seien.

Hier ist zum erstenmal eine Meinung ausgesprochen, die für die ganze Beurteilung der Experimente am Nervensystem der Niere ungemein wichtig ist, aber bisher wenig beachtet wurde.

Die Untersuchungen mittels Durchtrennung der sichtbaren Nierennerven wurden weiterhin fortgesetzt. Herrmann fand, daß bei subtilem Operieren es wohl möglich sei, blut- und eiweißfreien Harn aus der operierten Niere zu bekommen, wenn auch nicht in allen Fällen. Die Unklarheit der Resultate bei Nervendurchschneidungen oder -durchreißungen schreibt er den Alterationen des Blutstromes zu, die dabei passieren. Es könne vollkommen Trennung der Nerven vollzogen werden, ohne daß die Menge der Beschaffenheit des Urins eine Veränderung erleide; den innerhalb der Niere gelegenen Ganglien aber eine Bedeutung zuschreiben zu wollen, hält Herrmann trotzdem vorläufig für überflüssig.

Sehr eingehende Versuche über die Innervationsfrage der Niere sind von Eckhard ausgeführt. Er untersuchte alle Möglichkeiten, die in Betracht kommen können, durchschnitt die Nierenäste des Splanchnicus diesseits und jenseits der Nebennierenganglien, operierte am Grenzstrang des Sympathicus, am Vagus und am Rückenmark selbst. Seine hier interessierenden Resultate lauten (p. 176):

„Die Niere hat vor allen Dingen keinen automatischen Erregungsapparat in sich selber. Dies scheint zwar der Angabe einiger Physiologen zu widersprechen, daß man alle die Nierengefäße umspinnenden Nerven durchschneiden könne ohne die Nierensekretion aufzuheben; allein es hat mit den Versuchen dieser Art so besondere Schwierigkeiten, daß kein rechter Verlaß darauf ist. In der Adventitia der Nierengefäße können Nervenfasern ziehen, die zur Anregung der Sekretion völlig ausreichend sind .... Für diesen Satz spricht der Umstand, daß alle Nierensekretion dauernd aufhört, wenn man das Rückenmark an gewissen Stellen durchschneidet und daß keine Gründe vorliegen, diese Erscheinungen auf die Aenderungen in den allgemeinen Kreislaufverhältnissen zu beziehen, die durch jene Operation herbeigeführt werden ... Das fragliche Zentralorgan muß mindestens so hoch als die Rautengrube liegen ... Die peripherischen Bahnen, in welchen die der Erregung der Sekretion dienenden Innervationen verlaufen, liegen in den oberen Brustnerven. Neben diesem der Erregung der Harnsekretion dienenden Nerventeil ist zweitens noch ein dieselbe hemmender vorhanden; dieser ist in dem Splanchnicus gegeben".

Einen erwähnenswerten Versuch, die zu der Niere tretenden, präparatorisch nicht erreichbaren Nerven leitungsfähig zu machen, stellte Loewi an. In einer später eingehend zu besprechenden Arbeit über Coffeindiurese machte er von Bayliss' Erfahrungen Gebrauch, daß Nervenfasern ihre Funktionsfähigkeit einbüßen, wenn man sie mit konzentrierter Phenollösung bestreicht. Die Versuche mit dieser Methode müssen nicht sehr befriedigend ausgefallen sein, denn sie wurde nicht weiter in die physiologische Technik eingeführt.

Eine besondere Versuchsgruppe wird durch die Experimente an überlebenden Organen gebildet, welche künstlich durchblutet werden. Sie sind gewissermaßen das entgegengesetzte Extrem derjenigen Versuche, bei denen mit Durchtrennung der zuleitenden Nerven oder nur vorübergehender Unterbrechung des natürlichen Blutstromes gearbeitet wird. Denn eine Funktion der im Nierenbecken liegenden Ganglien ist nach allgemeinen Erfahrungen in solchen Experimenten ausgeschlossen, die ausgeschiedenen Produkte sind, soweit sie Bestandteile des normalen Harnes sind, reine Arbeitsleistungen der Glomeruli und Epithelien. Dies betont auch besonders Munk. Da die Experimente vielfach mit defibriniertem Blut angestellt wurden (außer den älteren Autoren Jacobj, Munk und Sobieransky), so entfernten sie sich so weit von den normalen Verhältnissen, daß den Resultaten nur sehr bedingter Wert zugemessen werden kann, besonders seit Pfaff und Tyrode nachgewiesen haben, daß „defibriniertes Blut ein für die Ernährung der Niere ungeeignetes Material ist". Sie wandten gerinnungshemmende Mittel (Blutegelextrakt) an, konnten damit das ganze Blut durch die isolierte Niere strömen lassen; die Resultate waren konstanter und besser.

Das Bestreben, die Aufgaben der an die Nieren herantretenden Nerven zu studieren, hat also verschiedene Methoden erfinden lassen; daß sie die Erwartungen nicht ganz befriedigen konnten, geht schon daraus hervor, daß immer wieder nach anderen gesucht wurde.

Die Zerreißung der makroskopisch auffindbaren Fasern schien nicht sicher alle zu- und ableitenden Bahnen zu zerstören, während die Quetschung der Arterienwand zugleich eine viel zu schwere Gefäßläsion setzte, als daß hierbei ein reiner Versuch hätte zustande kommen können. Das Einsetzen von Glasröhren in die durchschnittene Arterienwand ermöglichte andererseits nicht die Aufrechterhaltung des Kreislaufes der Niere. Auch die chemischen Mittel zur Leitungsunterbrechung der auf den Gefäßen laufenden Nervenbahnen scheinen kein befriedigendes Resultat gegeben zu haben. Die Versuche am überlebenden Organ verlangen so lange eingreifende Manipulationen vor Beginn der Untersuchung und gewähren so kurze Versuchsdauer, daß auch sie in bezug auf Nervenfunktionen keine geeignete Methode bieten können. Dieser nicht sicheren Methodik mag es wohl zuzuschreiben sein, daß die Resultate verschiedener Untersucher auseinandergehen.

## Fragestellung.

Da aus den sich vielfach widersprechenden Resultaten, zu denen die einzelnen Forscher kamen, hervorgeht, daß über die Frage der Niereninnervation noch keine Klarheit besteht, so schienen mir spezielle Untersuchungen nach dieser Richtung wünschenswert. Vor allem ist die Frage aufzuwerfen, welche Stellung die unzweifelhaft im Nierenbecken vorhandenen reichlichen Anhäufungen von Ganglienzellen einnehmen, ob sie ein selbständiges Nervensystem bilden, ähnlich wie etwa der Meissnersche und Auerbachsche Plexus beim Darmkanal, oder ob sie nur untergeordnete Bedeutung haben, ob also Eckhards Satz mehr Wahrscheinlichkeit besäße, daß ein solches automatisches System fehle, oder ob andere Autoren, welche die Möglichkeit seines Vorhandenseins betonen, der Wahrheit näher kommen.

Ein Weg zur Lösung dieser Frage schien mir in der Transplantation der Niere gegeben zu sein. Transplantierte Nieren sind einerseits absolut zuverlässig aus dem von außen an sie herantretenden Nerveneinfluß ausgeschaltet, andererseits stehen sie unter Lebensbedingungen, die von ihren sonst gewohnten kaum abweichen. An ihnen ließ sich dann auch entscheiden, ob das transplantierte Organ, auch wenn es sich histologisch normal erwies, wie dies ja in den einschlägigen Untersuchungen über gelungene Operationen hervorgehoben wird, wirklich einem völlig intakten Organ gleichwertig ist. Untersuchungen von Urinen, die zu normalen Zeiten ausgeschieden waren und von solchen, die bei erhöhter Belastung der Niere durch künstliche Diuresen und Inanspruchnahme besonderer Funktionen durch die bekannten Chemikalien, produziert waren, mußten diesbezügliche Schlüsse erlauben. Es liegen bis jetzt nach dieser Richtung keine Untersuchungen vor, weil die meisten Autoren sich damit begnügten, nachzuweisen, daß die transplantierten Organe überhaupt Urin ausschieden und histologisch ein annähernd normales Bild boten. Genaue histologische Untersuchungen der Nierenepithelien schienen mir ebenfalls von Interesse.

Die erste Mitteilung über experimentelle Nierentransplantation stammt von E. Ullmann. Als Ort der Einpflanzung wählte er erst die Inguinal-, dann die Halsgegend; er benützte die zirkuläre Gefäßvereinigung nach der Payerschen Technik. Die transplantierte Niere wurde in eine Wundtasche eingeschoben und der Ureterstumpf zum unteren Wundwinkel herausgeleitet. Die Nieren sezernierten 5 Tage lang, dann trat offenbar vom Ureterstumpf aus eine aszendierende Infektion auf. Ueber die Art des Sekretes ist in der Veröffentlichung nichts gesagt.

1903 veröffentlichte A. Exner seine Versuche über Gefäßtransplantationen, die er ebenfalls nach der Payerschen Technik ausführte.

Versuche mit Organtransplantationen, die Ullmann erwähnt, scheinen ihm infolge technischer Unzulänglichkeiten mißglückt zu sein.

Aehnliche Versuche machte Floresko (zitiert nach Barfurth), die Arbeit war mir nicht zugänglich; die Resultate müssen nicht befriedigend gewesen sein.

Der Versuch von Decastello, der schon 1899 unternommen, aber erst 1902 mitgeteilt wurde, gehört streng genommen nicht hierher. Nach den jetzigen Erfahrungen war er nichts als ein Durchblutungsversuch am überlebenden Organ. Er verpflanzte die Niere eines großen Hundes mit Magnesiumprothesen auf die Nierengefäße eines anderen. Der Hund lebte 40 Stunden und schied 1200 ccm pathologisch zusammengesetzten Urin aus; dann starb er an Verblutung. Die Niere war fast ganz nekrotisch.

Sehr zahlreich sind die Transplantationsversuche von Carrel. 1905 veröffentlichte er im Verein mit Guthrie Beobachtungen über die Sekretion einer transplantierten Niere, die er in die Halsregion verpflanzt hatte. Die linke Niere eines kleinen Hundes war mit der von Carrel ausgearbeiteten Lappenmethode an Art. carotis communis und Vena jugularis angenäht worden. Nach 3 Tagen wurde die transplantierte Niere wieder freigelegt und in ihren bisher zum Oesophagus geleiteten Ureter ein Katheter gelegt; ebenso wurde der freipräparierte Ureter der normalen Niere mit einem Katheter beschickt, um nun die beiden Nierenurine vergleichen zu können. Die der Beschreibung nach stark gestaute transplantierte Niere schied 4—5mal mehr Urin aus, als die normale, eine intravenöse Seruminjektion vergrößerte diese Differenz noch, ohne dabei die Ausscheidungsmenge der normalen Niere zu verändern. Bezüglich des Verhaltens der transplantierten Niere wird man in diesem Versuch an die Eckhardschen Experimente mit Splanchnicusdurchschneidung erinnert: daß die Seruminjektion auf die Ausscheidung der gesunden Niere keinen Einfluß ausübte, ist auffallend. Der Urin der transplantierten Niere war hell, neutral, enthielt Sulfat, Chlor, Eiweiß, Harnstoff (0,49 Proz.), 0 Zucker, 0 Pigmente, und übertraf den Urin der normalen Niere um das Vier- bis Fünffache. Letzterer war braun, neutral, enthielt Chlor, Sulfat, Pigment, 3,10 Harnstoff, keinen Zucker und kein Eiweiß.

Etwas anders geartet sind die von Carrel und Guthrie 1906 veröffentlichten Versuche. Hier wurden Transplantationen en masse von einem Hund auf den anderen vorgenommen. Das Tier erholte sich nach kurzer Zeit und schied in der Folgezeit einen Urin aus, der „fast normal“ war; nur sein Gehalt an Eiweiß (0,25 Proz.) und seine größere Menge unterschied ihn vom normalen. Diese Versuche sind für meine Fragestellung deshalb nicht ganz rein, weil bei der Transplation en masse natürlich alle Ganglien, die auf dem zugehörigen Stück der Aorta und Cava liegen, mitverpflanzt werden. Dauererfolge

erzielten die Versuche mit Homioplastik nicht. In einer späteren Arbeit schildern Carrel und Guthrie ihre Resultate mit der Transplantation en masse noch eingehend. Obwohl die Versuche, wie gesagt, nicht ganz in das von mir jetzt verfolgte Gebiet einschlagen, möchte ich doch wegen des allgemeinen Interesses und einiger speziell hervorzuhebender Gedankengänge in derselben kurz darauf eingehen. Ueber ihre Beobachtungen über den Einfluß der Denervation sagen die beiden Autoren, daß sie bei Transplantation einer einzelnen Niere in die Bahn der Halsgefäße die nach den physiologischen Regeln vorauszusetzende Vermehrung und Verdünnung des Urins gefunden hätten, dagegen lange nicht so ausgesprochen bei der Transplantation en masse, wohl weil hier der ganze Nervenapparat mitverpflanzt sei. Interessant und sicher berechtigt ist Carrels Anschauung über den Wert des transplantierten Organes. Er hebt hervor, daß man die Niere während der Operation so vielen Schädigungen aussetzte, daß man nicht berechtigt sei, zu glauben, man habe ein normales Organ transplantiert; man könne bei gelungenen Experimenten nur sagen, die Nieren schienen für eine gewisse Zeit normale Funktionen auszuüben.

Die Mengen der ausgeschiedenen Urine wechselten sehr, ebenso war das spezifische Gewicht sehr verschieden und lag meist weit über dem normalen; es schwankte durchschnittlich zwischen 1018 und 1030, stieg aber in einzelnen Fällen bis 1050. Die Harnstoffausscheidung richtete sich entsprechend dem Futter ein. Eiweißausscheidung im Urin war häufig. Carrel schonte bei seinen Operationen mit viel Vorsicht den auf den Gefäßen liegenden Nervenapparat, in der Hoffnung, daß die Ganglien nicht alle degenerieren, auch wenn sie länger als die bisher als zulässig erkannte Höchstzeit von 20 Minuten aus dem Blutstrom ausgeschaltet waren. Ob tatsächlich Nervenelemente intakt und lebensfähig geblieben sind, wurde nicht untersucht.

Von Stich, Makkas und Bowman wurden gleichfalls Nierentransplantationen vorgenommen. Sie glückten teilweise, und Garré konnte auf dem Naturforschertag 1906 eine makroskopisch und mikroskopisch normale Niere zeigen, die 3 Wochen nach der Transplantation dem Tiere entnommen worden war. Ueber die Beschaffenheit des Urines liegen keine Angaben vor. In den meisten Fällen vereitelte die vom Schnittende des Ureters aszendierende Pyelitis den Erfolg. Stich berichtet von zwei Versuchsanordnungen. In der ersten, der Implantation in die Halsgefäße, starben die Tiere nach spätestens 10 Tagen an Pyelonephritis, nachdem sie anfangs reichlich Flüssigkeit sezerniert hatten, „die sich chemisch als Urin erwies". In einem späteren Versuch transplantierten sie die Niere in die Vasa iliaca. Der erst blutige Urin wurde bald klar, das Tier starb aber 3 Wochen p. op. an einer Sepsis. Die Nahtstelle war durchgängig, der mikroskopische Befund der Tiere normal. Ueber die genaue chemische Zu-

sammensetzung des Urins ist leider nichts gesagt. Aehnlich erging es Unger. Transplantationen en masse brachten ihm bessere Resultate ein, und er glaubt sich zu dem Schluß berechtigt, daß die überpflanzten Nieren allein imstande seien, genügend Urin auszuscheiden, und daß Tiere, die allein auf die neuen Nieren angewiesen sind, auch am Leben bleiben könnten.

Capelle gelangen Nierentransplantationen auf die Halsgefäße mit vorübergehendem Erfolg, doch gingen auch ihm die Tiere an Infektion viel zu frühzeitig ein, als daß sich hätte ein Urteil über Dauerresultate bilden lassen.

Die Versuche Zaajers (mir nur im Referat der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1908 bekannt) ergaben angeblich normale Funktionen der allein im Körper zurückgelassenen Niere.

Zum Teil ausgezeichnete funktionelle Resultate erhielt Enderlen bei seinen Transplantationsversuchen. Autotransplantationen wurden im ganzen 8mal gemacht, 6mal wurden die Milzgefäße gewählt. Zweimal mißlang die Operation, es trat Nekrose der Niere ein; 4 andere Fälle dagegen lieferten funktionstüchtige Nieren. Bei einem Hund war 14 Tage nach der Transplantation die rechte Niere herausgenommen worden. 20 Tage später wurde der Hund zur Untersuchung getötet; bis dahin war er wohl und munter gewesen. Der Urin enthielt vereinzelte granulierte Zylinder und $^1/_3$ Proz. Eiweiß; diese pathologischen Beimischungen wurden auf die geringen Infarktbildungen zurückgeführt.

Ein weiterer Fall zeigte nach 56 Tagen eine in der Hauptsache normale Niere. Urinuntersuchungen wurden nicht gemacht.

Ein anderer Hund lebte nur mit der transplantierten Niere 100 Tage und war vollkommen wohl. Der Urin wurde bei Lebzeiten wiederholt untersucht, besondere funktionelle Belastung wurde aber vermieden, nur Theozin wurde in steigender Menge ohne nennenswerten Ausschlag versucht.

## Technik.

Die Operationsmethode, deren ich mich zur Transplantation der Nieren bediente, war die von Carrel-Stich ausgearbeitete, der zirkulären Gefäßnaht. Benützt wurden nur große Hunde, am liebsten Doggen, welche, wie sich zeigte, die meiste Widerstandsfähigkeit haben und auch, wenn man junge Hunde benützt, die zu den späteren Versuchen nötige Gutmütigkeit besitzen.

Die Bauchhöhle wurde links pararectal eröffnet und zunächst die Milz vorgezogen und nach der Mittellinie herübergeschlagen, so daß die Hinterfläche ihres Stieles zugänglich wurde. Dann wurde stumpf und möglichst vorsichtig ein etwa 6—8 cm langes Stück der Milzvene und Arterie isoliert. In fast allen Fällen, die zur Beobachtung kamen, gibt der Stamm der Art. und Ven. lienalis vor den eigentlichen Milz-

gefäßen eine sehr starke Art. und Ven. gastrica sinistra ab. In 3 Fällen, wo der Stamm der Lienalgefäße zur Naht benützt worden war, trat Nekrose und Selbstverdauung der Magenwand ein; in anderen Fällen ertrugen die Hunde die Ausschaltung der Vasa gastrica sin. schadlos. Wo die Art. und Ven. lien. propr. jedoch stark genug waren, wurden die Magenäste geschont.

Nach Freilegung der Gefäße wurde die Milz zunächst wieder in den Bauch versenkt und die linke Niere vorgezogen und gestielt. Arterie und Vene wurden soweit als möglich zentral abgebunden, peripher mit Gefäßklemmen (nach Stoeber) gefaßt und durchtrennt. In vielen Fällen, aber nicht prinzipiell wurde auch der Ureter durchtrennt und nachher wieder genäht, in allen Fällen aber wurde er gründlich isoliert, damit nicht Nervenbündel auf ihm stehen blieben. Von einer Durchtrennung des Ureters sah ich später ganz ab. Die Ganglienzellen des Ureters können nur mit der Bewegung des Ureters etwas zu tun haben, es kann wohl ausgeschlossen werden, daß sie mit Bahnen in Verbindung stehen, welche die Sekretion der Niere beeinflussen.

Erst nach der Isolierung der Niere wurde die Milz wieder vorgeholt, die zur Naht bestimmten Gefäße peripher unterbunden und zentral abgeklemmt und nun die Niere an die Hinterseite des Milzstieles angelegt und die Gefäßnaht ausgeführt. Nach Freigabe des Kreislaufes und genauer Blutstillung wurde die Niere mit einigen oberflächlichen Nähten an den Milzstiel fixiert, um ihr einen festeren Halt zu geben und unnötige schädliche Spannungen an den genähten Gefäßen nach Reposition in den Bauch zu vermeiden. Die Bauchnaht wurde in Etagen mit Seide und Aluminium-Bronzedraht ausgeführt, nachdem ich mit Catgut schlechte Erfahrungen gemacht hatte. Das Catgut erweicht offenbar im Hundekörper schnell, und ich verlor 2 Hunde, die mit Catgut genäht waren, dadurch, daß die Wunden nach einigen Tagen aufplatzten; seitdem wurden alle Schichten, mit Ausnahme des Peritoneums, mit Seidenknopfnähten versorgt.

Die Nephrektomie der rechten Niere wurde fast stets erst in einer zweiten Sitzung vorgenommen, nicht vor Ablauf von 8 Tagen, je nach Umständen auch später. Sie gleich anzuschließen, vermied ich, um der transplantierten Niere einige Zeit zur Erholung zu lassen. Bei dem Manipulieren mit dem Organ und durch das zeitweise Ausgeschaltetsein aus dem Kreislauf und die Abkühlung werden sicher Schädigungen hervorgerufen, die wohl sogar zum Verlust eines Teiles der Epithelien führen. Es ist mir sehr wahrscheinlich, daß die degenerierten oder toten Zellen, die man bei histologischen Untersuchungen transplantierter Nieren findet, oft noch aus dieser Zeit stammen und noch nicht durch Regeneration ersetzt sind. Andererseits scheint es mir auch nicht von Vorteil, wenn man mit der Nephrektomie zu lange wartet. Auch bei offener Gefäßbahn der transplantierten Niere scheint die nicht

operierte Niere, solange sie im Körper ist, die Hauptarbeit zu tun. Der von mir als 5. histologisch untersuchte und beschriebene Fall scheint mir dafür zu sprechen. Aus äußeren Gründen konnte die zweite Operation erst viel später vorgenommen werden, die transplantierte Niere war klein und hart (cf. histol. Teil). Der Hund starb, wie alle anderen, bei denen die transplantierte Niere nicht arbeitete, an Urämie. (Bei der Sektion dieses Tieres war die transplantierte Niere sicher größer, als einige Tage vorher, hatte aber doch die Funktion nicht mehr übernehmen können. Der funktionelle Reiz ist offenbar notwendig für die Leistungsfähigkeit des transplantierten Organes.) Das Krankheitsbild ist in solchen Fällen immer das gleiche gewesen: Die ersten beiden Tage nach der Nephrektomie blieben die Tiere in einem ziemlich guten Zustand, der es noch zweifelhaft sein ließ, wie die Sache sich wenden wolle; sie nahmen Futter und Wasser, am 3. Tage wurden sie matter, brachen; die Atmung wurde beschleunigt, manchmal traten Krämpfe auf, und am Ende des 3. oder spätestens am 4. Tage starben sie, ohne einen Tropfen Urin produziert zu haben, auch die Blase war dann stets leer.

Daß von den Stümpfen der durchschnittenen auf den Gefäßen verlaufenden Nerven aus eine Regeneration und ein Wiederauftreten der Leistungsfähigkeit ausgehen könnte, wenigstens in der Zeit zwischen der Operation und dem Beginn der Versuche, ist allen Erfahrungen über die Regeneration der Nerven nach als ausgeschlossen zu betrachten. Auch histologische Untersuchungen an WEIGERT-Präparaten gaben hierin absolut negative Resultate.

Die Zahl der Hunde, die operiert wurden, betrug 40. Im Anschluß an die Operation starben nur wenige und nur ein einziger an Verblutung infolge davon, daß die Naht der Vene gerissen war. Die Niere war in diesem Fall offenbar ungenügend an die Milz befestigt worden, hatte sich bei irgendeiner Bewegung losgerissen, und dabei hatte dann infolge der Spannung die zartere Venenwand nachgegeben: die Arterie hatte gehalten.

In einigen Fällen konnte die Transplantation nicht ausgeführt werden, weil die linke Niere 2 Arterien hatte und keine für deren kleineren Querschnitt geeigneten Milzarterien vorhanden waren. Technisch möglich wäre ja wohl die Naht auch in solchen Fällen gewesen, aber die Aussichten, eine funktionierende Niere zu bekommen, wären kleiner gewesen, weshalb ich lieber gleich andere Hunde nahm.

Dreimal schloß sich an die Transplantation der linken Niere die Nephrektomie rechts gleich an, alle 3 Hunde starben kurz nach der Operation, weshalb ich den längeren, aber mir sicherer scheinenden Weg in Zukunft vorzog. Der Eingriff war doch zu groß. In den meisten Fällen gelang die Gefäßnaht so, daß nach Oeffnen der Klemmen der Blutstrom die Nahtstelle frei passieren konnte. Nicht selten

waren aber auch schon kleine Thromben, besonders in der zuerst genähten Arterie entstanden, die sich zwar wegdrücken ließen, aber für das Offenbleiben der Nahtstelle schlechte Aussichten boten, denn war nach ihrer Loslösung auch die Blutbahn für einige Zeit offen, so war doch vorauszusehen, daß bald neue entstehen würden, die einen definitiven Verschluß herbeiführen, oder daß die weggedrückten rückwärts wachsen würden. Solche Fälle konnte man als verloren für Dauererfolge ansehen. Bei einem Hund beobachtete ich, daß die Arterie durchgängig blieb, aber die Vene thrombosierte; den Abfluß des Blutes hatte die stehengebliebene Begleitvene des Ureters übernommen, die sonst ein ganz dünnes, kaum beobachtetes Gefäß ist, hier aber zum Kaliber einer Nierenvene angewachsen war; sie hatte für den Abfluß vollkommen genügt, die Niere arbeitete gut. Als gelungen konnten nur 10 Transplantationen angesehen werden. Die Tiere lebten mit ihrer transplantierten Niere in gutem Wohlbefinden verschieden lange Zeit und wurden erst zu den Experimenten benützt, als sie sich vollkommen erholt hatten. Zwei davon überlebten alle Experimente, die übrigen gingen nach verschieden langer Zeit teils an technischen Mißgriffen, z. B. an Fehlern bei der Infusion, zugrunde. Der eine von den überlebenden starb, nachdem schon lange kein Versuch mehr an ihm gemacht war, an einem Ileus infolge von Invagination, der andere lebt noch in bestem Wohlbefinden; seit der Nephrektomie sind bei ihm jetzt 9 Monate verflossen.

Weitaus die größte Widerstandsfähigkeit bewiesen die Doggen, während alle anderen Hunderassen ihnen darin nachstanden. Besonders die Bernhardiner hielten wenig aus, außerdem fehlt ihnen auch die für die Diureseversuche nötige Gutmütigkeit.

### Histologische Untersuchungen.

Ueber den Zustand der transplantierten Nieren mußte die histologische Untersuchung interessante Aufschlüsse geben. Es sind zwar von allen Operateuren, die Transplantationsversuche gemacht haben, mikroskopische Befunde mitgeteilt, doch richteten sich die Untersuchungen nur darauf, ob etwa Infarkte oder interstitielle Entzündungsherde sich vorfanden, und ob das Epithel das für die üblichen Färbemethoden gewohnte Bild zeigte. Auf die feinsten Strukturverhältnisse der Epithelzellen ist nirgends eingegangen, und da gerade hierin der Ausdruck der vollen Intaktheit und Funktionsfähigkeit liegt, und andererseits schon ganz geringe Störungen im Zelleben zu allererst sich hier bemerkbar machen müssen, so hielt ich spezielle Studien nach dieser Richtung für wünschenswert.

Die Arbeiten von Hirsch u. a. haben mir den hier einzuschlagenden Weg vorgezeichnet. Auf alle Arbeiten über Protoplasmastrukturen in den Nierenzellen einzugehen, kann nicht im Rahmen dieser

Untersuchungen liegen; sie sind von Hirsch und von Metzner in Nagels Handbuch abgehandelt. Hirsch richtete sein Augenmerk auf die Granula der Nierenzellen und suchte die Gesetzmäßigkeit ihres Auftretens, ihre vitalen Eigenschaften dadurch sicherzustellen, daß er die Funktion der Nieren steigerte oder herabsetzte und den Einfluß dieser Experimente auf die Granula studierte. Er stellte sich zu diesem Zwecke einen physiologisch gesteigerten Funktionsreiz dadurch her, daß er eine Niere exstirpierte und die zurückgebliebene im Zustande der Hypertrophie untersuchte, vergiftete ferner Nieren mit verschiedenen Chemikalien, um ihre Bilder dann zu studieren, und setzte endlich Nieren durch Unterbindung der Gefäße außer Ernährung und untersuchte sie im Zustande der Autolyse. Zur Färbung bediente er sich der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinmethode. Grundbedingung für das Gelingen der Darstellung der Granula ist hier, wie überall, wo es sich um Darstellung von Granula handelt, daß das Material lebenswarm in die geeignete Fixierungsflüssigkeit kommt. Schon ganz kurze Zeit nach dem Tode verlieren die Granula auch der Nierenzellen ihre Darstellbarkeit, und dem schreibt Hirsch es auch zu, daß bis jetzt noch so viele Unklarheiten über die Körnelung der Nierenzellen und über die Stäbchenstruktur herrschten.

Hirsch kam zum Schluß, daß die Granula ein integrierender Bestandteil der sezernierenden Epithelzelle der Niere seien und daß in dem größeren oder geringeren Füllungsgrade der einzelnen Zelle ein Ausdruck für den jeweiligen Grad ihrer Funktion zu sehen sei. Dementsprechend seien unter den Zellen der Tubuli contorti und der dicken Teile der Henleschen Schleifen solche mit weniger Granula neben solchen, die damit vollgepfropft sind, zu finden. Zum Kern hätten sie keine Beziehungen. Mit den Heidenhainschen Stäbchen hätten sie nichts zu tun. Eine Ausscheidung der Granula nach dem Lumen der Kanälchen hin komme niemals vor. Die Beweise für seine Sätze findet Hirsch in den Befunden an seinen experimentell veränderten Nieren, wo er neben völlig degenerierten erschöpften Zellen ohne Granula Zellen in den verschiedensten Stadien der Funktionssteigerung fand. Je nach Art und Stadium der Vergiftung wog der eine oder der andere Zustand vor.

Ohne auf die in der Literatur zahlreich niedergelegten und verfochtenen Meinungen näher eingehen zu wollen, glaube ich doch hervorheben zu sollen, daß diese Anschauung von der Differenz der Stäbchen und Granula kaum anzunehmen ist. Daß diese scheinbare Stäbchenstruktur zustande kommt, beruht wahrscheinlich erstens auf der äußeren Form der Zelle und zweitens auf der Anordnung des Protoplasmas. Die Zellen der Epithelien haben basale Grenzlinien, wie etwa die Stücke eines Geduldspieles, d. h. sie bilden zackige Bögen (cf. Abbildung 1 Rauber-Kopsch), und das Protoplasma ist basal zu einander ziemlich

parallelen Fäden angeordnet. In diese Längsfächer sind die Granula eingezwängt und werden sogar in ihrer Form dadurch auch etwas walzenförmig; erst im unregelmäßigeren Maschenwerk des größeren, kanalwärts gerichteten Teiles des Zelleibes verliert sich diese Reihenanordnung. Sie ist am ausgeprägtesten in den Zellbezirken, wo die Zellen relativ niedrig sind, und am wenigsten zu finden, wenn sie ihre Kuppen bilden, d. h. in der Höhe der Funktion sind.

Ich untersuchte 5 transplantierte Nieren, die verschieden lange Zeit nach Entfernung der rechten Niere Harn produziert hatten und makroskopisch normale Farbe und und Zeichnung aufwiesen; sie wurden, soweit möglich, dem Tiere sofort nach dem Tode entnommen, in 3 Fällen wurde der verendende Hund rasch noch getötet und das Organ lebenswarm in Formol-Müller eingelegt. Als Färbemethode für die Granula wandte ich außer der Eisenalaun-Hämatoxylinmethode die Altmann-Schriddesche Anilinwasser-Säure-Fuchsinmethode an, die auch Hirsch beide als gleichwertig bezeichnet.

Daß gewisse Abweichungen vom Normalen, besonders Degenerationszustände, an einem Teile der Epithelzellen sich zeigen würden, war von vornherein zu erwarten; sie mußten bei gelungener Transplantation um so größer sein, je kürzer der Zeitraum zwischen Untersuchung und Operation war. Durch das Ausgeschaltetsein der Niere aus dem Kreislauf für die Dauer der Gefäßnaht, durch das nicht ganz ohne Druck ausführbare Isolieren und Luxieren der Niere, ferner durch die Abkühlung müssen Schädigungen an dem zarten Epithel hervorgerufen werden. Ist es doch bekannt, daß man bei Kaninchen allein durch mechanische Insulte des Nierenparenchyms oder durch Auflegen von Eis auf die Lendengegend Nephritis herbeiführen kann. Carrel ist ja auch der Ansicht, daß man das transplantierte Organ nicht als ein normales betrachten dürfe, und bei sehr vielen Experimenten an der Niere, sowohl nach Gefäßnähten als auch nach Nervenzerreißungen usw., wird in der Literatur erwähnt, daß der erste Urin eiweißhaltig oder gar blutig war.

Normale Niere:

Die Bilder, welche die Altmannsche Anilinwasser-Säurefuchsin- und die Heidenhainsche Hämatoxylinfärbung bei der normalen Hundeniere geben, sind verschieden, je nach dem Funktionsstadium, in welchem das Organ in die Fixierungsflüssigkeit kommt, und den Rindenbezirken, die geschnitten werden. Man trifft Nieren an, bei welchen die Stäbchenanordnung im Epithel weit überwiegt und die Granula führenden Epithelabschnitte an Ausdehnung zurückstehen, und andere Nieren, wo das Verhältnis umgekehrt ist, und auch bei solchen wechselt der Granulagehalt wieder. Meistens ist der Granulagehalt in größeren oder kleineren Kanälchenabschnitten annähernd gleich, und damit sind auch die Formen der freien Zellbegrenzung mehr oder weniger bogig. Die Uebergänge

der Bezirke ineinander sind oft ziemlich scharf markiert. Manchmal trifft man in granulaarmen Strecken eine einzelne stärker gefüllte an, deren Körper dann ziemlich stark von den blasseren Nachbarn kontrastiert.

Der Granulagehalt der normalen Niere wechselt also, wahrscheinlich je nach dem Funktionszustande, im ganzen und wechselt außerdem noch stufenweise in der gleichen Niere in verschiedenen Abschnitten der Tubuli contorti und HENLEschen Schleifen [1]).

Die Größe der Körner ist nicht konstant, sie schwankt zwischen dem Kaliber eines Lymphocytengranulums und dessen Dreifachem. Die Verteilung im Zellprotoplasma zeigt insofern meist etwas Charakteristisches, als im basalen Teile der Zelle sich häufig eine Reihenstellung der Körner bemerkbar macht. Dieses Verhalten hat seinen Grund offenbar in der Formation der Zelle und des Protoplasmas, in dessen Maschen die Körner eingeordnet sind. In der gleichen Höhe des Kanälchens ist auch das Kaliber der Körner annähernd gleich; wohl wegen der streckenweise gleichen Funktion. — Die Kerne der Epithelien unterscheiden sich auch bei der normalen Niere häufig durch größere oder geringere Dichtigkeit ihres Chromatingerüstes, ganz vereinzelt findet man auch degenerierende Kerne in normalen Organen.

Zu histologischen Untersuchungen am geeignetsten erwies sich die Niere eines Hundes, der 34 Tage vor seinem Tode operiert worden war. Die Niere hatte den Körperhaushalt 3 Wochen lang bestritten, der Urin hatte außer geringen Mengen Eiweiß normale Zusammensetzung. Diureseversuche hatten typische Kurven ergeben. Der Hund wurde getötet, weil er im Anschluß an eine offenbar nicht genügend sterilisierte Infusion schwer krank geworden war. Die Niere wurde sofort in Formol bzw. Formol-MÜLLER eingelegt.

Makroskopisch erschien sie etwas größer als normal, sehr blutreich, aber sonst zeigte sie die gewohnte Zeichnung. Die Nahtstelle der Arterie und Vene lag in dichtem Bindegewebe, an den aufgeschnittenen Gefäßen war sie nur durch eine feine Linie in der Intima markiert, eine Verengerung des Gefäßrohres bestand nicht. Die peripher davon gelegenen Gefäßabschnitte waren, soweit sie zu verfolgen waren, frei von Thrombosen. Die mikroskopische Betrachtung der Nahtstelle der Arterienwand zeigte glatten Endothelüberzug und schon ziemlich weitgehende regeneratorische Erscheinungen der übrigen Wand.

1) Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit von SUSUKI, die diese Verschiedenheiten in den histologischen Bildern durch verschiedene physiologische Eigenschaften der einzelnen Kanälchenabschnitte erklärt, war bei Abfassung meiner Arbeit noch nicht erschienen. Ich glaube, daß SUSUKIS Auffassung den Verhältnissen am besten Rechnung trägt. Viele meiner Präparate lassen sich zwanglos damit deuten.

Die zur mikroskopischen Untersuchung entnommenen Stücke der Niere wurden in Paraffin eingebettet und in Schnitte von möglichster Dünnheit zerlegt, soweit sie für Granulafärbungen bestimmt waren.

Hämatoxylin-Eosin:

Uebersichtsschnitte zeigten, daß das Epithel der Niere überall gut erhalten war. Es waren nirgends Ablösungen von der Membrana propria der Harnkanälchen weder einzelner Zellen noch ganzer Verbände zu konstatieren. Die Kerne waren gut gefärbt. Die Glomeruli füllten meist die ganze Kapsel aus und waren groß und sehr kernreich. Das Bindegewebe war nicht vermehrt und im allgemeinen nicht kernreicher als gewöhnlich. Nur an vereinzelten Stellen, die meist in der Nähe des Hilus eines Glomerulus lagen, fanden sich Anhäufungen von 10—12 dunkelkernigen Zellen eingesprengt. In den Gefäßen lag vielfach gut konserviertes Blut.

Der Gesamteindruck, den die Schnitte erweckten, war, daß die Niere sich im Zustand einer, wenn auch nicht starken, so doch deutlichen Hypertrophie befand. Auffallend war die relative Seltenheit von Schaltstücken.

Stärkere Vergrößerungen zeigten das Protoplasma der Zellen, besonders der hohen, feingetüpfelt, oft mit deutlicher Stäbchenanordnung, die Zellgrenzen, der Zellsaum und häufig auch der Bürstenbesatz waren vielfach gut zu sehen. Die einzelnen Zellen waren relativ groß, vereinzelte sogar sehr groß. Die Kerne waren ebenfalls relativ groß und meist hell, mit zarter Kernmembran und feiner Chromatinstruktur. Mitunter waren jedoch einzelne Kerne eingesprengt, die durch ihre geringere Größe und ihr dunkleres Aussehen auffielen. Ihre Kernmembran war dick, die Chromatinbalken dick und plump und bei manchen war eine Chromatinstruktur überhaupt nicht mehr deutlich; manchmal war der Kern auch in feine Trümmer oder Tröpfchen auseinander gefahren. Allen Zellen mit derartigen Kernen war gemeinschaftlich, daß ihr Protoplasmabestand sehr reduziert war; sie waren zusammengedrückt durch ihre besser entwickelten Nachbarn. Es handelte sich hier offenbar um degenerierte Zellen, deren Kern in Pyknose und Karyorrhexis sich befand und seiner Auflösung entgegenging. Es ist wohl anzunehmen, daß diese Zellen noch Spuren von der anfänglich jedenfalls viel ausgedehnteren Schädigung des Epithels waren, die bei der Transplantation gesetzt wurde.

In ähnlicher Weise ist auch wohl das Vorhandensein der erwähnten Zellgruppen im Bindegewebe zu deuten, die sich bei genauer Betrachtung als Plasmazellen zu erkennen gaben. Die Anhäufungen waren so klein und selten, daß bei dem sonst normalen Nierenbefund aus ihrem Vorhandensein allein kein Schluß darauf gezogen werden kann, daß die Niere zur Zeit ihrer Entnahme unter dem Einfluß einer noch wirkenden Noxe stand.

Anilinwasser-Säurefuchsin (cf. Taf. I):

Die sehr gut gelungene Färbung zeigte die Epithelien der Tubuli contorti und HENLEschen Schleifen überall angefüllt mit scharf rot gefärbten Körnern. Nur nach längerem Suchen waren Kanälchenabschnitte zu finden, deren Epithel vorwiegend Stäbchen im Protoplasma aufwies. Ein stufenweiser Unterschied in der Granulierung des Epithels war entschieden vorhanden: bei schwacher Vergrößerung ließen sich sehr gut lebhafter rot gefärbte Abschnitte von helleren unterscheiden. Die stärkeren Vergrößerungen zeigten, daß an diesem Unterschied nicht nur die wechselnde Quantität der Granula schuld war, sondern auch das Kaliber in den dunkleren Abschnitten viel größer war, oft bis zur Größe eines Kernkörperchens. Die Tubuli contorti besaßen die feineren, die HENLEschen Schleifen die gröberen Körner.

Im ganzen genommen, entsprach die Steigerung des freien Granulagehaltes der Massenzunahme des Zellprotoplasmas und war offenbar auf Kosten der Stäbchenanordnung eingetreten. Andeutungen der Reihenstellung der Körner war aber oft noch basal schön zu sehen. An geeigneten Stellen konnte man freilich auch noch die bis in die Basis hereinreichenden zu Stäbchenform geordneten Körner finden. (In den Abbildungen ist das leider nicht wiedergegeben.) Ein Uebertritt von Körnern in das Lumen der Kanälchen war nirgends mit Sicherheit zu konstatieren. Sehr schön kam vielfach der Wimpersaum des Epithels bei dieser Färbung heraus.

Eisenalaun-Hämatoxylin-Färbung (Taf. I):

Bezüglich der Form und der Verteilung der Granula ergab diese Färbung keine hervorhebenswerten Unterschiede gegenüber der Säurefuchsinmethode. Letztere ist deswegen übersichtlicher, weil die übrigen Gewebselemente gegenüber den lebhaft rot gefärbten Granula mehr in den Hintergrund treten. Doch gab auch diese Färbung zum Teil ausgezeichnete Bilder von den freien und reihenweise angeordneten Körnern. An einzelnen Stellen der Tubuli contorti hatte man den Eindruck, als ob doch die Granula in das Lumen der Kanälchen entleert würden; das Nichtsichtbarsein einer Zellenmembran und die Lage von Körnern an der freien Oberfläche solcher Zellen machte den Gedanken wahrscheinlich; die Granula müßten aber dann aufgelöst werden, sowie sie mit dem flüssigen Inhalt des Kanälchens in Berührung kommen. Es spräche das natürlich sehr für ihre Zugehörigkeit zu den Sekreten. Eine sichere Behauptung möchte ich darüber hier jedoch nicht aufstellen, weil man nie mit Sicherheit sagen kann, ob nicht etwa die Zellkuppe nur abgeschnitten ist.

Die viel schärfere Kernfärbung, die diese Methode gibt, erlaubte aber besser, als an den anderen Präparaten, zu untersuchen, in welchem Zustand die oben erwähnten dunkeln Kerne waren. Neben solchen, die alle Chromatinbestandteile noch enthielten, nur dicker und enger zu-

sammen gedrängt, und die ich noch nicht sicher als Degenerationsformen ansprechen möchte, fanden sich auch solche, deren Chromatin zusammengeklumpt und schollig war und die sicher degeneriert und immer auch im Protoplasma reduziert waren. Einige Vorsicht ist bei der Kernteilung solcher Zellen allerdings nötig, damit man nicht Kuppenschnitte für ganze Zellen bzw. Kerne ansieht.

Eine andere Niere (Hund II, schwarzer Bernhardiner, 1. Op. 14. Dez. 1911, 2. Op. 3. Jan. 1912. Gest. 9. Jan. 1912) kam 25 Tage nach der Transplantation zur Untersuchung. Die Analyse einiger Harnportionen, die sie allein produziert hatte, bewies ihre Funktionstüchtigkeit. Der Tod erfolgte in der Nacht, die Niere wurde am Morgen noch warm in Formol-Müller eingelegt. Die Niere war vergrößert, blutreich, von normaler Farbe und Konsistenz. Die Nahtstellen waren kaum sichtbar und nicht verengt. Von Thrombosen fand sich keine Spur.

Hämatoxylin-Eosin:

Die Färbbarkeit der Gewebe war gut. Infiltrationen im Bindegewebe waren nirgends nachzuweisen. Die Durchschnitte durch größere Gefäße ließen überall freies Blut ohne Gerinnungserscheinungen erkennen; auch in den oft recht weiten Kapillaren lagen vielfach wohlerhaltene rote und weiße Blutkörperchen. Die Glomeruli besaßen die gewohnte Form und Größe, auch in ihren Schlingen lagen oft gut konservierte rote Blutkörperchen.

Das Epithel der Harnkanälchen war überall gut erhalten; es saß fast überall der Membrana propria fest auf, nur in den größeren Sammelröhren waren stellenweise längere Verbände abgehoben, aber da die Zellen sonst keine Veränderungen zeigten, wohl nur durch Schrumpfungsvorgänge bei der Fixierung. Die Kerne besaßen in der Ueberzahl die normale Zeichnung, vereinzelte jedoch waren kleiner und dunkler und lagen oft mehr basal. Da das Zellprotoplasma in solchen Zellen meist keine erkennbaren Abnormitäten zeigte und die Zellengrenzen ohne Lücken sich an die benachbarten normalen anschlossen, glaube ich nicht, diese Zellen als degeneriert ansehen zu müssen, besonders da ich nirgends Karyorrhexis oder ganze abgestorbene Zellen, die doch dann hätten vorhanden sein müssen, fand. Man findet ja auch in normalen Nieren oft Zellen mit dunklen Kernen, die vielleicht in einem Ruhestadium sind. Hyaline oder gekörnte zylinderähnliche Massen im Lumen der Harnkanälchen waren nirgends zu treffen. Auch hier fanden sich nur relativ selten Durchschnitte von Schaltstücken. Das Protoplasma hatte bei dieser Färbung einen leichten Eosinton angenommen, in den Bezirken mit hohem Epithel war es feinkörnig, oft mit Andeutung der Stäbchen. Die Grenzen waren überall scharf markiert.

Eisenalaun-Hämatoxylin:

In den Teilen der Harnkanälchen, die hohes Epithel besitzen, waren

die Granula meist sehr scharf schwarz tingiert, oft auch allerdings in Abstufungen zum Silbergrau; vielleicht hatte doch die bereits ansetzende Autolyse die Färbbarkeit schon etwas beeinträchtigt. Sehr oft war die reihenartige Anordnung besonders ausgeprägt, selten aber war das Vorwiegen der eigentlichen Stäbchenstellung der Granula. Die Größe der Granula war auch hier nicht konstant, sie zeigte alle Uebergänge vom Kaliber des Lymphocytengranulums bis zu dessen doppelter Größe und wechselte in verschiedenen Kanälchenabschnitten. Die Gebiete mit niederem Epithel waren frei von Körnelung, nur in einem kleinen Teil der größeren Sammelröhren lagen wenig zahlreiche sehr feine Körnchen, oft in nächster Nachbarschaft des Kernes, oft mehr peripher. Die Lumina der Kanälchen waren frei von Körnchen; nur in einem einzigen Sammelröhrchen sah ich einmal einen Klumpen beisammen liegen. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß am Rande des geronnenen Inhaltes von Lymphgefäßen oft Körnchen von ähnlicher Größe und Färbung, wie die Nierenzellengranula lagen.

Die erwähnten dunkeln Kerne besaßen alle Bestandteile des normalen Kernes, nur waren die Kernmembran und die Chromatinbalken viel dicker als bei den anderen und die Zwischenräume waren kleiner; auch das Kernkörperchen fehlte nicht; wo sich solche Kerne in granulaführenden Bezirken zeigten, war auch das zugehörige Protoplasma zwar nicht granulafrei, aber oft granulaärmer. Ein stufenweiser Unterschied im Granulakaliber und im Granulagehalt der Kanälchenabschnitte war unverkennbar.

Altmann-Schridde.

Diese Färbung ging bei der vorliegenden Niere weniger gut an, als die Eisenalaun-Hämatoxylinfärbung: die Zahl der schön rot gefärbten Granula war entschieden geringer als die der schwarzen; die Mehrzahl war blaß, aber gut erkennbar. Auffallend war, daß in vereinzelten Zellen alle Körner ihre Färbbarkeit behalten haben. Diese sprangen dann wie rote Inseln vor den benachbarten, die nur weniger lebhaft gefärbte Granula enthielten, in die Augen. In einem Schaltstück lag wieder ein Klumpen deutlich roter Granula (mechanisch?). Viel schöner, als mit der Heidenhainschen Methode kam in diesen Präparaten der Flimmersaum zum Vorschein, der vielfach tadellos erhalten war. Das Epithel der Sammelröhrchen ließ ebenfalls manchmal feine rote Körnchen erkennen.

Eine dritte Niere kam 57 Tage nach der Transplantation zur Untersuchung. (I. Operation 16. Febr. Nephrektomie 23. März. Tod 12. April). Die Niere hatte 21 Tage allein die Harnausscheidung besorgt; es waren verschiedene Diuresen gemacht worden. Der Hund starb an einer Sepsis, welche von großen Flächenwunden ausging, die durch Hautgangrän, verursacht durch subkutane Infusion 10-proz. Kochsalzlösung, entstanden waren. Makroskopisch erschien die Niere ver-

größert und sehr blutreich, sonst in der Zeichnung normal, nur etwas trüb.

Hämatoxylin-Eosin:

Das Bindegewebe erschien nicht vermehrt, interstitielle Herde konnten nicht nachgewiesen werden. Die Kapillaren waren weit und enthielten ebenso wie die Durchschnitte größerer Gefäße normales Blut; Zeichen von Thrombose waren nicht zu sehen.

Das Epithel war gut konserviert, es saß überall der Grundmembran auf. Die Menge des Protoplasmas war im ganzen vermehrt, auch besonders große hypertrophische Kerne waren nicht selten. Abstoßen von ganzen Zellen oder von Zellverbänden konnte nicht beobachtet werden. Viel häufiger als in den anderen Fällen fanden sich hier dunkle Kerne mit scheinbar nur dichter zusammengedrängtem Chromatingerüst; außerdem waren nicht selten Zellen vorhanden, deren Kerne alle Stadien der Karyorrhexis bis zum Zerfall in einzelne Tröpfchen aufwiesen. Schaltstücke waren selten.

Das Protoplasma war, soweit diese Färbung darüber Aufschluß geben konnte, meist guter Verfassung, zartwabig, oft mit Andeutung der Reihenstruktur, oft aber auch mehr verwaschen. Die Zellen mit degenerierten Kernen besaßen einen viel geringeren Protoplasmabestand und schienen vielfach wie Gianuzzische Halbmonde an die Wand gedrückt. In einzelnen Strecken längsgetroffener Henlescher Schleifen fiel eine Kernarmut auf.

Eisenalaun-Hämatoxylin:

An gelungenen Präparaten zeigte sich, daß die Granulierung nicht gleichmäßig in allen Strecken der dicken Teile der Harnkanälchen vorhanden war, sondern daß Strecken davon fast frei waren. Das Protoplasma war dann gleichmäßig silbergrau oder leicht bestäubt mit feiner Wabenstruktur, ließ aber keine Schatten von Körnern mehr erkennen, wie etwa schlecht gefärbte oder schlecht konservierte Präparate, auch die Zellgrenzen und freien Säume waren öfter unscharf. Die Kerne konnten dabei ein ganz normales Bild bieten. Dicht daneben lagen Durchschnitte von Harnkanälchen mit gleichgeartetem Epithel, die die Granula in schönster Entwicklung zeigten. Uebergänge mit wenig Granula fehlten nicht. Der Flimmersaum war da schön erhalten, wo das Epithel normalen Zustand aufwies. An der Bowmanschen Kapsel und im Lumen vieler Kanälchen lagen geronnene, meist körnig aussehende Massen, aber keine Granula. Auch im Epithel der Schaltstücke und manchmal in Epithelien von Sammelröhrchen fanden sich Körnchen. Sehr selten waren Kanälchenabschnitte, bei denen die Stäbchen vorzugsweise ausgebildet waren.

Altmann-Schridde:

Das gleiche Bild der Verteilung der Granula wie der Heidenhainschen Färbung bot diese Methode; der Unterschied kam sogar

noch schärfer zum Ausdruck, weil die übrigen Protoplasmabestandteile viel weniger Farbe behalten. Auffallend war es, daß in granulaarmen Bezirken öfter ganz isolierte dichtgefüllte Zellen lagen. Auch bei dieser Färbung gewann man den Eindruck, als sei das Protoplasma an vielen Stellen getrübt und verwaschen. Der Wimpersaum war nur selten aufzufinden.

Die Untersuchung dieser Niere ergab also, daß ein Teil der Kanälchenepithelien in Kern, Protoplasma und Granulierung vollkommen der Norm entsprach. Degenerierte Zellen alten Datums waren noch vorhanden, im ganzen war die Niere aber schon wieder normal und sogar hypertrophisch geworden. In allerletzter Zeit war aber noch eine neue Schädigung an sie herangetreten infolge der Sepsis, der der Hund erlag. Für die Beurteilung des Erfolges der Transplantation ist diese frische Veränderung naturgemäß belanglos.

Die vierte zur Untersuchung kommende Niere stammte von einer Dogge, die am 25. Jan. 1912 operiert worden war. Am 3. Febr. morgens wurde das Tier tot im Stall gefunden, es hatte sich in der Nacht die ganze Bauchwunde aufgerissen, so daß der Darm fast völlig eventeriert war. Als es gefunden wurde, war es bereits kalt. Die transplantierte Niere wurde freigelegt, die beiden Nahtstellen waren tadellos, die Nahtlinien an der Innenfläche der Gefäße nur als feine Linien sichtbar. Von Thrombose war nirgends etwas zu sehen, die Niere zeigte normale Konsistenz und Blutfülle. Sie wurde teils in Formol, teils in Formol-Müller fixiert.

Hämatoxylin-Eosin.

Schwache Vergrößerung: Das Epithel zeigte sich überall wohlerhalten; es saß der Membrana propria fast überall auf, die Kerne zeigten die gewohnte Anordnung und Farbe. Nur an einzelnen Stellen, meist im dicken Teil Henlescher Schleifen war es aufgelockert und abgehoben. Das Bindegewebe war nicht vermehrt. Unter der Rinde fand sich eine Stelle, die durch eine Anhäufung dunkelkerniger Zellen gekennzeichnet war; sie lagen um ein Gebilde herum, das sich später als Querschnitt durch einen Parasiten herausstellte.

Starke Vergrößerungen: In den meisten Kanälchen zeigten die Kerne die normale Anordnung und Tinktion ihrer färbbaren Bestandteile; dunkle, pyknotische Kerne kommen unter den langen Reihen der gut erhaltenen nicht gerade selten vor; kernlose längere Strecken fanden sich nicht, die auf parenchymatöse Nephrose hätten schließen lassen. Das Protoplasma der Zellen der Tubuli contorti und der dicken Teile der Henleschen Schleifen wies einen feinwabigen Bau auf, manchmal waren Andeutungen der Stäbchenstruktur wahrzunehmen. Die Zellgrenzen waren scharf. In den Lumina der Kanälchen, sowohl in den Henleschen Schleifen als auch in den kleineren Sammelröhrchen lagen oft Ausgüsse, die teils gleichmäßige homogene Beschaffenheit auf-

wiesen, wie hyaline Zylinder, teils mehr körnig waren und sich aus Schollen von Form und Größe der Nierenepithelien zusammensetzten. Erstere lagen mehr in den Schleifen, letztere mehr in den Sammelröhrchen.

Die oben erwähnte Zellanhäufung nahe der Kapsel bestand aus Plasmazellen, war also wohl älter als die Transplantation und auf den Reiz der Parasiten zurückzuführen.

In den Arterien- und Venendurchschnitten war zum Teil Blut, dessen Elemente vollkommen normale Beschaffenheit aufwiesen; von Thrombose war keine Spur zu sehen, ebensowenig von Stauung.

Eisenalaun-Hämatoxylin.

Die Kerne waren überall gut erhalten, sie zeigten ein scharf schwarz gefärbtes Kernkörperchen und die gewohnte Protoplasmastruktur. Das Epithel war je nach der Art der Kanälchen verschieden, bald mehr hell, bald mehr trüb. In den Tubuli contorti und im dicken Teil der Henleschen Schleifen war es trüb und zeigte eine feinwabige Protoplasmastruktur. Verhältnismäßig selten waren jedoch noch die Granula in färbbarem Zustand erhalten. Wer ähnliche Präparate kennt, für den waren sie allerdings noch vielfach als graue, schattenähnliche Körnchen zu sehen, doch die richtige Tinktionsfähigkeit ging ihnen ab; nur an wenigen Stellen waren sie noch gefärbt. Dieser Befund ist weiter nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß der Hund in der Nacht verendet war und die Niere erst am folgenden Vormittag in die Fixierungsflüssigkeit kam. Die Empfindlichkeit der Granula ist hier an der Nichtfärbbarkeit schuld, schon kurze Zeit nach dem Tod und mit dem Erkalten des Organes sind sie ja stets verschwunden. Ein Schluß auf die minderwertige Beschaffenheit der Niere dieses Falles darf nicht daraus gezogen werden.

In vereinzelten Zellen der Schaltstücke und dünnen Teilen der Henleschen Schleifen lagen teils einzeln, teils in Gruppen schwarze Kugeln, manchmal nur von Granulagröße, manchmal bis zur Größe eines Zellkernen; sie lagen niemals im Lumen, stets im Zelleib selbst. Im dem Lumen zugekehrten Teil der granulaführenden Zelle werden diese ja stets größer, aber ein Zusammenfließen zu so großen Kugeln kommt doch nicht vor. Da die Granulasubstanz andererseits so empfindlich gegen Autolyse ist, so muß es sich bei diesen Kugeln um Massen handeln, die damit nichts zu tun haben. Im Lumen meist der Henleschen Schleifen, aber auch zum Teil der Tubuli contorti dagegen traf man des öfteren schwarzblau gefärbte, homogen aussehende Säulen von ziemlicher Länge, die wohl aus geronnenen Eiweißmassen bestanden (Zylinder).

In den Lumina der nach dem Mark zu gelegenen Teilen der Henleschen Schleifen lagen stellenweise einzeln und gruppenweise Epithelzellen, die alle Zeichen der Degeneration aufwiesen. Sie waren

von der Grundmembran abgehoben, der Kern hatte seine Färbbarkeit verloren, das Protoplasma war trüb, wie bestaubt. In den Sammelröhren waren diese offenbar von oben herabgeschwemmten degenerierten Zellen schon zusammengesintert, ließen aber vielfach andeutungsweise die frühere Zellform noch erkennen. Die Degeneration in diesen Teilen der Henleschen Schleifen betraf aber stets nur einzelne Zellen oder kleine Gruppen; der größte Teil war wohlerhalten. Das Epithel der Sammelröhrchen war normal. Wo es höher war, lagen oft um den Kern herum spärliche Granula von ziemlicher Feinheit.

Altmann-Schridde:

Auch für diese Methode waren die Granula nicht mehr färbbar, wenn auch oft noch als graubräunliche Schatten zwischen den netzartig angeordneten Protoplasmafäden zu erkennen. Besonders schön brachte diese Färbung wieder den Wimpersaum zum Vorschein. Die oben beschriebenen Kugeln in den Zellen der Schaltstücke um die Granula in den Zellen der Sammelröhrchen hielten das Säurefuchsin nicht fest.

Wenn auch infolge eines ungünstigen Zufalles diese Niere nicht ganz in wünschenswerter Weise konserviert werden konnte, so ergab die histologische Untersuchung doch, daß ihr Epithel in der größten Masse lebensfähig geblieben war. Waren auch die Granula infolge der Autolyse nicht mehr gut darstellbar, so bewies doch der Kern und der übrige Zelleib, daß die Zellen gesund waren. Zeichen einer Hypertrophie und einer stufenweise verschiedenen Funktion konnten hier nicht wahrgenommen werden; der Zeitabstand zwischen der Operation und dem Tod war auch zu gering. Auch der Umstand, daß — mit Ausnahme der obenerwähnten Stelle — interstitielle Infiltration fehlte, kann wohl als Beweis für den guten Zustand der Niere angesehen werden. Daß allerdings doch Degenerationserscheinungen sich nachweisen ließen, entspricht den Erfahrungen aller Untersucher; es wäre eher zu verwundern, wenn sie hier ganz gefehlt hätten. Als bemerkenswert und vielleicht charakteristisch fiel auf, daß die homogenen Eiweißmassen in den Rindenteilen der Kanälchen lagen und die aus Zellen oder deren Detritus zusammengesetzten Zylinder alle markwärts lagen.

Interessant war der Befund an einer Niere, die bei wohlgelungener Transplantation und dauernd offener Gefäßbahn doch nicht fähig gewesen war, die Funktion der anderen genügend mitzuübernehmen; die Exstirpation der Niere war aus äußeren Umständen erst 6 Wochen nach der Transplantation vorgenommen worden, die linke Niere war atrophisch geworden und konnte sich den Anforderungen des Körperhaushaltes nicht schnell genug mehr anpassen. Der Fall erinnert auch an einen von Enderlen-Borst beschriebenen.

Hämatoxylin-Eosin:

Das interstitielle Bindegewebe erschien schon bei schwacher

Vergrößerung etwas vermehrt, ohne daß jedoch Zellinfiltrate zu sehen waren. Bei starken Vergrößerungen fanden sich in den Bindegewebsmaschen zerstreut allerdings zahlreichen Plasmazellen. Die Durchschnitte der Gefäße waren vielfach mit frischem Blut ohne jedes Zeichen von Thrombose gefüllt. Die Bluträume waren oft auffallend weit. Die Glomeruli erschienen kleiner als normal, ihr Endothel war sehr kernreich, in den Schlingen lagen oft gut konservierte Erythrocyten als Zeichen, daß flüssiges Blut in letzter Zeit noch durch sie passiert hatte. Eine wesentliche Veränderung trat an dem Epithel der Harnkanälchen hervor, indem die Kerne, besonders im hohen Teil, mächtig vermehrt waren; es lag oft Kern an Kern, fast einander berührend (es wurden Schnitte von 2—3 Mikromillimeter untersucht). Diese selbst waren zudem vergrößert und heller, als sonst die Kerne von Nierenepithelien; nicht selten lagen dazwischen andere, die im Pyknosezustand waren, auch Karyorrhexis wurde, wenn auch selten, beobachtet. Das Protoplasma war dagegen in seinem Bestand wesentlich verringert, oft unregelmäßig grobwabig, ohne die Stäbchenanordnung, selten den Flimmersaum tragend; nicht selten lagen Körnchen oder Schatten von Blutpigment in ihm.

Die Lumina der Harnkanälchen waren viel enger als normal, oft (auf Durchschnitten) kaum zu sehen, wie sie offen waren, enthielten sie meist feinkörnige geronnene Massen.

Eisenalaun-Hämatoxylin:

Die Anomalie der Kerne trat bei dieser Färbung noch viel deutlicher in Erscheinung, manchmal waren es ganze Monstra.

Das Protoplasma der hohen Epithelien waren vielfach mit groben Lücken durchsetzt, die ich jedoch nicht als echte Vakuolen, sondern als sehr weite, leere Netzmaschen auffassen möchte, die wohl durch die Fixation entstanden waren. Die Netzbalken ließen die gewohnte Regelmäßigkeit der parallelen Anordnung vermissen; Granula waren vorhanden, aber überall nur in spärlicher Anzahl, oft wenig gut gefärbt. Der Wimpersaum war nur an wenigen Stellen vorhanden. Der Inhalt der Kanälchen war eher körnig als homogen, jedoch ohne Granula.

Altmann-Schridde.

Noch klarer kamen die Granula in den Fuchsinpräparaten zur Darstellung, nur sehr selten war eine Andeutung von der der Stäbchenstruktur des normalen Protoplasmas sich anpassenden Reihenstellung zu erkennen, sie waren unregelmäßig eingestreut, oft an den Oberflächen- oder Seitenpartien dichter gestellt, aber an Quantität im Vergleich zu dem Bestand der anderen untersuchten und auch normalen Nieren sehr gering.

Die Ansichten über die Bedeutung der Granula sind verschieden, Flemming bezeichnet sie als Elementarorgane der sezernierenden Zellen, als Träger von Stoffwechselvorgängen, von anderen werden sie als fertige Sekrete angesehen, eher sind sie aber wohl Vorstufen von Sekreten; sicher sind sie aber als Ausdruck der Funktionsfähigkeit anzusehen. Kranke, leistungsunfähige Zellen haben wenig oder keine Granula mehr, mit steigender Arbeit steigt andererseits der Körnergehalt, wie Hirsch u. a. bewiesen haben.

An den gut konservierten transplantierten Nieren fanden sich außer anderen Zeichen der Hypertrophie auch die Granulabestände im Vergleich zur normalen Niere vermehrt, sie hatten also auf die erhöhte Inanspruchnahme nicht nur mit einer Vermehrung ihrer Substanz, sondern auch mit einer Arbeitssteigerung ihrer einzelnen Elemente geantwortet. Daß die Stäbchenanordnung der Granula in den transplantierten Nieren viel weniger vorhanden ist, als bei normalen Nieren, hat wahrscheinlich seinen Grund erstens in der Hypertrophie der Zellen und zweitens in der viel rascheren Abwicklung der Zellarbeit. Bei der hypertrophierenden, sich vergrößernden Zelle müssen sich auch die früher stark buchtigen Grenzen strecken und die daran ansetzenden Protoplasmafäden verlieren ihre Parallelstellung. Die lebhaftere Zelltätigkeit geht auch aus dem viel häufigeren Vorhandensein der bogigen freien Zellkuppen hervor.

Daß diese Vorgänge sich nur in Nieren abspielen können, die in allen ihren Teilen gesund und im Gleichgewicht sind, ist kaum zu bezweifeln.

Auch die anderen Nieren, die nicht frisch genug in die Fixierungsflüssigkeit kommen, um die Färbbarkeit der Granula zu erhalten, ließen doch in Kern und Protoplasma keine Zeichen einer Degeneration finden, die so hätten gedeutet werden können, daß die Organe einer seit der Transplantation dauernd wirkenden Schädlichkeit ausgesetzt waren.

Die in einem Fall vorhandenen spärlichen Infiltrationen im Bindegewebe und die erwähnten degenerierten Epithelzellen haben alle den gemeinschaftlichen Ursprung in den Schädigungen, die bei dem Operieren an dem Organ hervorgerufen wurden. Carrel hat also ganz recht: das transplantierte Organ ist nicht normal, es ist vielfach geschädigt, aber es kann sich erholen und dann wie eine gesunde Niere bei Exstirpation der anderen hypertrophieren.

Der Befund an der 5. Niere gehört, streng genommen, nicht hierher, ist aber interessant genug, um erwähnt zu werden (cf. Technischer Teil).

Die Bestandteile der Niere waren alle wohlerhalten, aber sie war besonders im Protoplasmabestand atrophisch geworden; das Organ hatte offenbar trotz genügender Durchblutung nicht mitgearbeitet, solange die intakte Niere im Körper war. Die mit deren Entfernung

plötzlich an sie herantretende Aufgabe, die Urinausscheidung allein zu übernehmen, konnte sie nicht bewältigen, machte aber sichtlich den Versuch dazu, das geht schon daraus hervor, daß sie in den Tagen zwischen der rechtsseitigen Nephrektomie und dem Tod des Tieres sich vergrößerte. Auch der Befund an den Epithelien sprach dafür. Wäre die Belastung nicht sofort mit aller Wucht gekommen, etwa so, daß die rechte Niere durch sukzessive Verkleinerung des Arterienquerschnittes langsam ausgeschaltet worden wäre, so hätte die tranplantierte Niere auch in diesem Stadium noch Zeit gefunden, sich zu regenerieren. Wäre die Nephrektomie, wie gewöhnlich, 8—10 Tage nach der Transplantation vorgenommen worden, so hätte die Niere wohl sicher funktioniert.

Ich glaube also aussprechen zu dürfen, daß die histologische Untersuchung der transplantierten Nieren gezeigt hat, daß ihr Epithel seiner speziellen Aufgabe, der Sekretion in der gleichen Weise, wie eine an ihrem Ort unberührt verbliebene Niere nachkommen kann. Sie könnte das aber nicht, wenn dem ganzen Organ nicht der dazu nötige Nerveneinfluß zuströmen würde.

## Funktionsprüfungen.

Nach der Ludwigschen Theorie lassen bekanntlich die Glomeruli nicht nur das Wasser des Harns durchtreten, sondern auch sämtliche feste Urinbestandteile; durch Rückresorption von Wasser aus dem Glomerulusfiltrat auf dem Wege durch die Harnkanälchen wird dann die definitive Harnkonzentration erreicht.

Diese Theorie wird von Heidenhain [1]) mit gewichtigen Argumenten bekämpft. Er stellt ihr die Sätze gegenüber, daß die Harnbildung auf einer echten Sekretion der Epithelien beruhe. Als die sezernierenden Epithelien seien anzusehen 1) die die Gefäßschlingen der Malpighischen Knäuel überdeckenden Zellen, 2) Zellen eines Teiles der Harnkanälchen. Erstere hätten die Aufgabe, das Wasser abzusondern, sowie diejenigen Salze, die überall im Körper die Begleiter des Wassers sind, wie z. B. das Kochsalz. Alle späteren Untersucher sind von dem Streben geleitet, zu der einen oder anderen dieser beiden Anschauungen Stützen oder Gegenbeweise zu bringen. In Betracht kommen hier vor allem die Arbeiten von Magnus, Loewi, Gottlieb und Alkoock, die eine Reihe von einschlägigen Untersuchungen veröffentlichten. Das für die vorliegende Fragestellung wichtigste Resultat ist, daß die in die Blutbahn gebrachten verschiedenen Salzlösungen die folgende Diurese dadurch machen, daß sie eine Hydrämie schaffen. Werden starke Salzlösungen benützt, so tritt so viel Gewebewasser aus den Wasserdepots des Körpers, als zur entsprechenden Verdünnung

1) Heidenhain, Handbuch der Physiologie, p. 361.

notwendig ist; die Diurese fällt dann schwächer aus. Wird mit dem Salz rasch sehr viel Wasser eingeführt, so setzt auch eine erhebliche Diurese ein. Daß wirklich die Hydrämie der ausschlaggebende Faktor ist und nicht etwa die stärkere Füllung der Gefäßbahn, das bewiesen die Versuche mit Transfusionen, die den Kapillardruck, wie in den übrigen Körperorganen, so auch in den Nieren steigerten, ohne daß Diurese einsetzte.

Im einzelnen ist einzugehen auf die Arbeiten von Magnus (Abschnitt 2, p. 82). Er arbeitete mit Hunden. Der gewöhnliche Verlauf war so, daß die Diurese, solange der Einlauf dauerte, stark anstieg, um dann mit Schluß der Infektion sofort oder nach ganz kurzer weiterer Steigerung langsam abzufallen. Nach 3 Stunden etwa war die Norm erreicht. Die Masse der geförderten Harnmengen schwankte erheblich. Die ausgeschiedene Menge betrug immer nur einen Teil der eingeführten. Je rascher die Infusion einlief, desto steiler und höher stieg die Urinkurve an, ohne das aber der Gesamteffekt wesentlich hinter Versuchen mit geringerer Einlaufsgeschwindigkeit zurückblieb. Die Nieren auch der normalen Tiere erwiesen sich nach Magnus' Resultaten nicht als fähig, die eingeführten Flüssigkeitsmengen zu bewältigen: am Schluß der Diurese ist nicht nur sehr viel Wasser, sondern auch noch viel Kochsalz im Körper vorhanden; die Diurese hört viel eher auf, als die gesamte eingeführte Kochsalzmenge aus dem Körper eliminiert wird. Magnus sieht darin ein scheinbar unzweckmäßiges Arbeiten der Niere, da, bei Infusion stark verdünnter Lösungen, die zurückbleibende Lösung noch mehr verdünnt wird, weil in diesen Fällen der anfängliche Na-Gehalt des Harnes sehr hoch ist. Bei Infusionen von konzentrierten Kochsalzlösungen scheint der anfängliche Effekt der Diurese ebenfalls nicht zweckmäßig, weil durch die hohe Wasserausscheidung im Körper nur eine noch konzentriertere Lösung zurückbleibt. Eine sehr plausible Erklärung für diese scheinbare Unzweckmäßigkeit findet Magnus in dem Bestreben des Blutes, sich der plötzlichen Verdünnung möglichst rasch zu entledigen. Es wird dazu das Wasser nicht nur durch die Nieren sofort eliminiert, sondern der viel größere Teil tritt in die Gewebe, deren große Wasserresorptionsfähigkeit bekannt ist, über. Erst wenn wieder der zulässige Verdünnungsgrad des Blutes erreicht wird, kehrt sich der Strom wieder um, und es tritt so viel Gewebswasser ins Blut, als zur Hinausschaffung des überschüssigen Salzes nötig ist.

Eine gute Uebersicht über die Ausscheidungsverhältnisse bei Diuresen gibt eine Arbeit von Baader. Die Fragestellung lautete, ob die Salzdiurese die Folge eines rein physikalischen Vorganges sei, begründet im Wasseranziehungsvermögen der Salze, oder ob ein Einfluß der Salze auf die aktive Zelltätigkeit vorliege. Er machte Salzdiuresen und unter-

suchte die Ausscheidung des Wassers, des Salzes und ihr gegenseitiges Verhalten zueinander. Es wurden die absoluten Mengen des in einzelnen Zeitperioden während einer Diurese ausgeschiedenen Salzes mit der gleichzeitig ausgeschiedenen Harnmenge verglichen und aus den so erhaltenen Kurven für die Absonderungsgeschwindigkeit des Wassers und Salzes wurde dann noch die Kurve des Prozentgehaltes berechnet. So glaubte Baader möglicherweise Aufschlüsse bekommen zu können, denn, wenn die diuretische Wirkung in physikalischen Gesetzen sich bewegte, so war zu erwarten, daß die Mengen von Salz und Wasser in einem einfachen Verhältnis zueinander stünden, während ein vorwiegender Reiz auf die Epithelien kompliziertere Bilder geben mußte. Die Resultate lauteten folgendermaßen: Die Kurven der absoluten Wasser- und Salzmengen, die in der gleichen Zeitperiode während des Ablaufes einer Diurese ausgeschieden werden, verlaufen in allen Fällen parallel. Sie zeigen insofern eine typische Gestalt, als nach einem sehr steilen Ansteigen ein steiler Abfall folgt; bald darauf erheben sie sich zu einer zweiten, minder steilen Zacke, deren Erklärung Baader jedoch nicht fand. Nicht so regelmäßig verläuft die Kurve des relativen Salzgehaltes; d. h., die Absonderungsgeschwindigkeit des Salzes folgt nicht genau derjenigen des Wassers. Die Kurve kann bei fallender Diurese ebenfalls absteigen, sie kann aber auch ansteigen. Gerade darin liegt der Grund, warum die Versuche für die aufgeworfene Fragestellung keinen Aufschluß geben.

Untersuchungen über quantitative Kochsalzausscheidungen stellte ferner Thompson an. Er benützte Pepton-Kochsalzlösungen, bei denen aber wohl das Kochsalz das Ausschlaggebende ist. Die Resultate sind möglicherweise durch die angewandten Anästhetica beeinflußt, weshalb nicht näher darauf eingegangen werden soll.

Wichtiger ist die Arbeit von Cushny; die ersten Experimente stellte er auf Kochsalz- und Sulfatausscheidung an. Die Kurven zeigen überall dasselbe Bild für die Harnmenge und die Chloride: einen mit Einsetzen der Infusion scharf ansteigenden und kurz nach ihrem Aufhören rasch abfallenden Schenkel; Harnmenge und Chlorausscheidung laufen einander parallel. Die Gesamtmenge des bis zum Ende des jeweiligen Experimentes ausgeschiedenen Kochsalzes blieb hinter der eingeführten Menge zurück. Die gewonnenen Resultate veranlassen Cushny, sich zu der mechanischen Theorie zu bekennen, mit dem Zusatz, daß noch eine aktive Absorption in den Tubulis stattfindet. Den Harnbildungsvorgang selbst stellt er sich so vor, daß die eingeführten Lösungen Hydrämie machen, deren Resultat eine beschleunigte Passage durch die Glomeruluswand ist. Chloride, Sulfate, Phosphate und Harnstoff verhalten sich darin gleich und werden entsprechend ihrem Vorhandensein im Plasma ausgeschieden. Aur dem Weg durch die Tubuli wird ein Teil des Filtrates rückresorbiert, vom

Wasser und dem leicht resorbierbaren Kochsalz mehr, als von dem weniger diffusiblen Phosphat und Sulfat.

Zu erwähnen wäre ferner noch eine Arbeit von Ruschhaupt. Er untersuchte die gegenseitige Beeinflussung zweier gleichzeitig injizierter Salze. Zum Vergleich machte er in Versuch I eine einfache Kochsalzdiurese und stellte das Ergebnis in einer Tabelle zusammen (p. 574). In 20 Minuten wurden einem Kaninchen 30 ccm 5,29-proz. Kochsalzlösung injiziert. Die Diurese stieg sofort steil an von 9,1 auf 24,0 ccm, um dann in den nächsten 10 Minuten wieder steil abzufallen und langsamer auszuklingen. Die absolute ausgeschiedene Kochsalzmenge ging der Quantität des Wassers parallel, die Kurve des prozentualen Verhältnisses verlief dagegen unregelmäßig.

Die bisher erwähnten Arbeiten befassen sich mit den Resultaten der Kochsalzdiuresen in Hinsicht auf die ausgeschiedenen Mengen von Wasser und Kochsalz und deren prozentualem Verhalten zueinander.

Noch ungeklärt ist aber die Frage, wie die intrarenalen Vorgänge sich abspielen; die Filtrationstheorie hat noch ihre Anhänger, ebenso wie die Sekretionstheorie. Gewissermaßen als Hilfstheorie kam noch die Annahme der Rückresorption in den Kanälchen dazu. Letztere Annahme wurde durch experimentelle Arbeiten Ribberts gestützt, der die Markpyramide bei Kaninchen entfernte und dadurch sehr verdünnten Harn erhielt, der zudem an Menge sehr vermehrt war.

Mit der Frage, wie weit außer der Hydrämie die veränderte Zirkulation am Zustandekommen der Diurese beteiligt sei, befassen sich eine Anzahl Arbeiten; einige Versuche sind bereits oben erwähnt. Nach Ludwig kommt die Filtration im Glomerulus unter dem in den Gefäßschlingen herrschenden Druck zustande. Starling hat sich mit dieser Frage näher befaßt und ist zu der Ansicht gekommen, daß ein gesteigerter Kapillardruck in der Niere, der durch die Hydrämie zustande kommt, die Harnflut zur Erscheinung bringt. Mitwirken soll ferner noch der Umstand, daß gelegentlich eine lokale Gefäßerweiterung in den Arteriolen auftritt, wodurch ein Widerstand vor den Glomerulusschlingen ausgeschaltet wird und wodurch natürlich auch ein erhöhter Druck in diesen zustande kommt.

Im strikten Gegensatz zu dieser Anschauung fand Schwarz, daß Salzdiuresen zustande kommen können, ohne daß der Blutdruck und die Ausflußgeschwindigkeit aus der Nierenvene sich wesentlich ändere.

Ausgedehnte Untersuchungen in diesem Sinne stellten Gottlieb und Magnus an, hauptsächlich die Ausschläge des Onkometers prüfend. Die gefundenen Resultate schwankten sehr erheblich. In einer Reihe von Fällen konnte ein sehr weitgehender Parallelismus zwischen dem Verlauf der Diurese und den Aenderungen in der Nierenzirkulation konstatiert werden, besonders dann, wenn das Diuretikum auf einmal und in kurzer Zeit eingeführt wurde. In anderen Fällen fehlte aber

trotz bestehender Diurese der onkometrische Ausschlag, oder er trat nicht parallel der Kurve der Diurese auf. Narkotika (Chloral) könnten möglicherweise eine verwirrende Rolle dabei spielen. Wenn die Verfasser demnach in der lokalen Gefäßerweiterung auch nicht das primum movens zur Diurese sehen, so glauben sie doch dem gesteigerten Blutzufluß in der Regel ein unterstützendes Moment für die gesteigerte Harnabscheidung zuschreiben zu müssen. Ueber den Mechanismus der Gefäßerweiterung lassen sich nach der Verfasser Ansicht nur Hypothesen aufstellen, entweder könnte sie Koeffekt derselben Ursache — des Vorhandenseins des diuretischen Mittels im Blut — sein, oder erst sekundär als Folge der gesteigerten Nierentätigkeit auftreten.

Einen positiveren Standpunkt nehmen Alkoock und Loewi ein. Sie gipsten die zu untersuchenden Nieren ein, so daß sie sich nicht mehr ausdehnen konnten. Es setzten trotzdem nach Infusionen starke Diuresen ein, das Blut der Nierenvene floß dabei arteriell, wie bei einer Coffeindiurese. Die Verfasser schlossen daraus, daß die Nichtausdehnung der Niere kein Beweis gegen die stärkere Durchblutung sei, daß also die Fälle, wo das Onkometer keinen Ausschlag gebe, kein Beweis dafür wären, daß die Nieren nicht in erhöhter Blutdurchströmung sich befinden. Die Hydrämie muß also auf indirektem Weg, nämlich mittels stärkerer Durchblutung die Diurese machen. Daß dabei nicht ein spezifischer chemischer Reiz des Salzes vorliegt, sondern nur die Hydrämie das Wirksame ist, bewiesen die Verfasser dadurch, daß sie verschiedene Salze benützten, die alle die gleiche Wirkung hervorbrachten. Es scheint demnach bei Salzinjektionen nur die Hydrämie die Ursache der Gefäßerweiterung und somit der Diurese zu sein.

Das Resultat all dieser Arbeiten ist folgendes: Infundiert man normalen Kaninchen und Hunden Salzlösungen in die Blutbahn, so kommt eine Diurese zustande, deren Kurve so verläuft, daß sie, so lange die Infusion dauert, eventuell noch etwas darüber hinaus, sehr steil ansteigt, dann aber rasch abfällt, eventuell, aber nicht konstant, wieder eine weniger hohe Zacke aufweist und dann in Stufen bis zur Norm absinkt. Durch die größere oder geringere Schnelligkeit der Infusion und durch die Konzentration der Salzlösung wird Höhe und Steilheit der Kurve beeinflußt, derart, daß die Diurese stärker wird, wenn mit dem Salz viel Wasser eingeführt wird.

Zum Entstehen der Salzdiurese müssen zwei Momente zusammenwirken. Das erste ist die Hydrämie, nicht etwa ein spezifischer chemischer Reiz auf die Nierenzellen, das zweite ist die durch die Hydrämie indirekt hervorgerufene stärkere Nierendurchblutung. Daß die epithelialen Elemente der Nierenkanälchen am Ausschlag der Diurese beteiligt sind, ist anzunehmen; sie resorbieren einen Teil des Wassers und der Salze zurück. Die Größe der Rückresorption hängt von der Diffusibilität des jeweils gewählten Salzes ab.

Die Anschauungen über die feineren Vorgänge bei der Salzdiurese sind zwar noch lange nicht einheitlich, darin stimmen aber doch alle Autoren überein, daß die von der Niere dabei zu leistende Arbeit in der Hauptsache ihren vaskulären Bestandteilen zufällt, daß ohne Mitwirkung der Gefäße keine rasch steigende und fallende Diurese einsetzen kann. Man mag nun eine Erweiterung der Arteriolen oder eine Verengerung der Kapillaren annehmen, jedenfalls muß eine rein intrarenale Gefäßveränderung auftreten, die nur von der Gefäßwand, speziell von ihren kontraktilen Elementen ausgehen kann. Das kann aber nur unter Nerveneinfluß geschehen. Wenn also die Salzdiuresen der transplantierten Nieren den für die normale Niere festgelegten Verlauf nahmen, so war der Schluß zwingend, daß ihr Gefäßsystem die normale Funktionsfähigkeit behalten hatte.

Die Kochsalzversuche wurden im ganzen an 6 Hunden angestellt, bei 4 nur je 1—2mal, weil die Tiere nicht länger lebten, bei 2 dagegen je 4mal in Abständen von je 8 Tagen. Größere Pausen wurden deshalb gewählt, weil nach den Erfahrungen verschiedener Untersucher leicht eine Ermüdung der Niere eintritt, wodurch Versuche, die rasch hintereinander, wenn auch in der gleichen Anordnung gemacht werden, unrein ausfallen. Außerdem sollten die Tiere geschont werden; sie sind auch jetzt noch am Leben und in bestem Wohlbefinden. Von den benützten Hunden wurden die Nieren auch histologisch untersucht; die eingehende Beschreibung ist in dem vorigen Abschnitt gegeben.

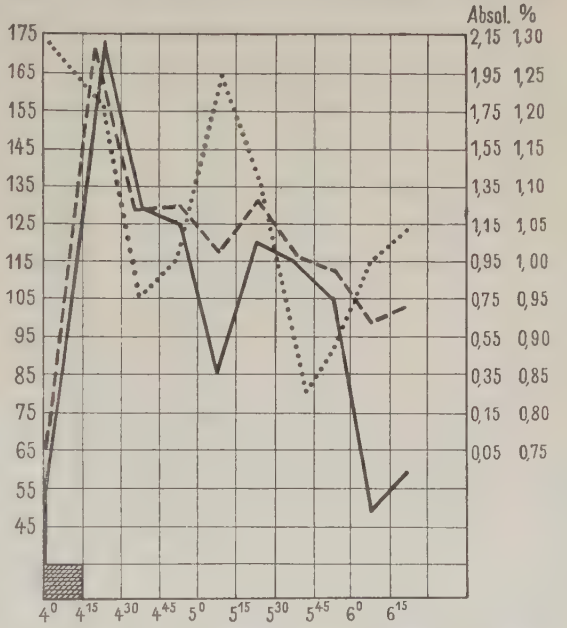
Es wurden in allen Fällen intravenöse Infusionen der Kochsalzlösung gemacht, besonders nachdem ich Lehrgeld hatte zahlen müssen; ich hatte bei einem der ersten, gut gelungenen Hunde 10-proz. Kochsalzlösung subkutan injiziert; das Tier bekam ausgedehnte Hautnekrosen und ging an Sepsis zugrunde.

Die Infusionen wurden möglichst rasch gemacht. In den ersten Versuchen wurde nur die jeweils ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge und das prozentuale Verhalten des Kochsalzes im ganzen aufgezeichnet, später wurden auch die absoluten Kochsalzmengen der einzelnen Portionen berechnet. Das Resultat war in weitaus den meisten Versuchen gleich, besonders nachdem die Hunde so weit gezogen waren, daß keine Narkotika, auch kein Morphium mehr nötig war. Infusionen kleiner Flüssigkeitsmengen (unter 1 l) machten bei Hunden — ich benutzte schließlich nur Doggen, die weitaus die größte Widerstandskraft gegen alle Eingriffe haben — keine, oder wenigstens für die Versuche unzureichende Diuresen. Ihr Futter erhielten die Tiere vor den Versuchen wie sonst; besondere Vorbereitungen, wie sie Limbeck, und nach seinem Vorgang die meisten Untersucher, die an Kaninchen experimentierten, bevorzugten, vermied ich.

Die Tiere wurden aufgebunden, in die Blase ein Katheter eingeführt und der Blasenurin entnommen, um seine Zusammensetzung zum

Vergleich mit den Diureseurinen zu haben. Um bei den Weibchen das Katheterisieren zu erleichtern, wurde ihnen jedesmal bei der Nephrektomie der rechten Niere auch die Scheide nach hinten gespalten, sonst ist der Zugang zum Orificium externum der Harnröhre kaum zu erreichen. Für die Männchen benützte ich die dünnsten Nummern der Oesophagusbougies, da die gewöhnlichen Katheter für die Harnröhren so großer Hunde zu kurz sind.

Im folgenden sind einige Kurven und Tabellen wiedergegeben, die durch ihre stete Wiederkehr und ihre Aehnlichkeit mit denen anderer Untersucher als typisch gelten können.




Kurve 1. Versuch vom 17. Aug. 1912 (gelbe Dogge). Infusion von 2000 ccm physiologischer Kochsalzlösung $10^{45}$–11 Uhr (schraff.). Dick ausgezogene Linie: Urinmenge; unterbrochene Linie: absolute Menge der Chloride (Abs.); feine Linie: prozentuales Verhalten (%).

I. Versuch vom 17. Aug. 1912, gelbe Dogge. Operiert zum ersten Male am 22. Juli. Nephrektomie am 29. Juli. Infusion von 2000 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

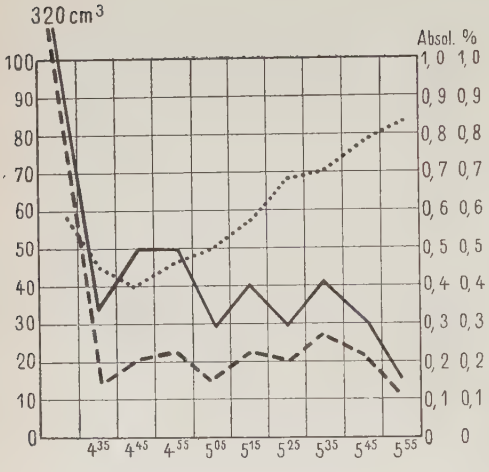
In der Blase 145 ccm Urin. Frei von Eiweiß. Enthält 0,40 g Chloride (0,27 Proz.). Infusion $10^{45}$—11 Uhr.

| Zeit | Urinmenge | Gesamtchlor | Prozente |
|---|---|---|---|
| $11^{00}$ | 110 ccm | 0,68 g | 0,62 |
| $11^{10}$ | 55 „ | 0,42 „ | 0,77 |
| $11^{20}$ | 45 „ | 0,32 „ | 0,71 |
| $11^{30}$ | 35 „ | 0,24 „ | 0,72 |
| $11^{40}$ | 25 „ | 0,14 „ | 0,59 |
| $11^{50}$ | 30 „ | 0,20 „ | 0,67 |
| $12^{00}$ | 35 „ | 0,22 „ | 0,63 |
| $12^{10}$ | 30 „ | 0,16 „ | 0,54 |
| $12^{20}$ | 35 „ | 0,25 „ | 0,72 |
| $12^{30}$ | 30 „ | 0,22 „ | 0,73 |
| | 430 ccm | 2,85 g | |

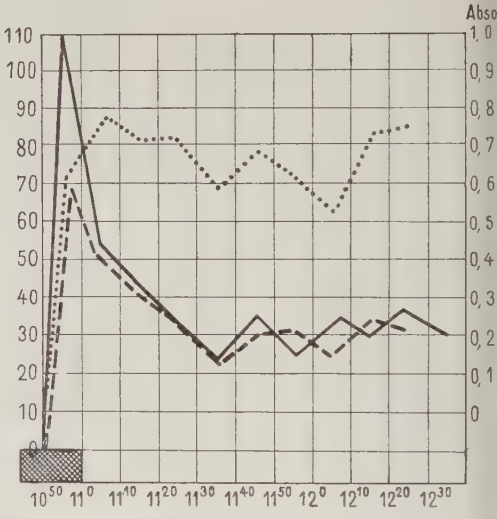
II. Versuch vom 16. Juli, Tigerdogge. Transplantation am 29. Mai, Nephrektomie am 4. Juni.

Infusion von 2000 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös. 4 Uhr bis $4^{15}$.

| Zeit | Urinmenge | Gesamtchlor | Prozente |
|---|---|---|---|
| $4^{15}$ | 175 ccm | 2,13 g | 1,21 |
| $4^{30}$ | 130 „ | 1,21 „ | 0,90 |
| $4^{45}$ | 125 „ | 1,25 „ | 1,00 |
| $5^{00}$ | 85 „ | 1,06 „ | 1,25 |
| $5^{15}$ | 120 „ | 1,29 „ | 1,08 |
| $5^{30}$ | 115 „ | 0 96 „ | 0,83 |
| $5^{45}$ | 105 „ | 0,92 „ | 0,87 |
| $6^{00}$ | 50 „ | 0,50 „ | 1,00 |
| $6^{15}$ | 60 „ | 0,62 „ | 1,04 |
| | 965 ccm | 9,94 g | |




Kurve 2.




Kurve 3.

Kurve 2. Versuch vom 16. August 1912 (Tigerdogge). $4^{0}$—$4^{15}$ Uhr Infusion (schraffiert) 2000 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Dick ausgezogene Linie: Urinmenge; unterbrochene Linie: absolute Menge der Chloride; feine Linie: prozentuales Verhalten.

Kurve 3. Versuch vom 31. Juli, getigerte Dogge. Infusion von 1400 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 35 g Glaubersatz. Beginn $3^{55}$, Ende $4^{10}$. Dick ausgezogene Linie: Urinmenge. Unterbrochene Linie: Absolute Menge der Chloride (Abs.). Fein ausgezogene Linie: prozentuales Verhalten.

In der Blase waren vor Beginn der Infusion 150 ccm Urin, welche 1,92 g Chloride = 1,28 Proz. enthielten.

III. Versuch vom 31. Juli, getigerte Dogge.

Infusion von 1400 ccm Kochsalzlösung + 35 g Glaubersalz.

Dieser Versuch wurde angestellt, um zu prüfen, wie sich die Kochsalzausscheidung während der Glaubersalzdiurese verhält. Daß Glauber-

salzlösung bei dem Hund eine sehr ausgiebige Diurese macht, war kurz vorher ausgeprobt worden. Der Hund hatte 1000 ccm 5-proz. Glaubersalzlösung intravenös bekommen und im Lauf von 24 Sunden 3100 ccm Urin ausgeschieden, in welchem fast die ganze Glaubersalzmenge bis auf einen kleinen Bruchteil enthalten war. Daß die Niere diese Belastungsprobe aushielt, spricht schon allein für ihre Funktionstüchtigkeit.

Die Aufzeichnung der Kurve wurde erst begonnen, nachdem schon die stärkste Harnflut vorüber war, um den absteigenden Schenkel länger beobachten zu können. Die Infusion begann $3^{35}$ und endete $4^{10}$.

| Zeit | Urinmenge | Gesamtchlor | Prozente |
|---|---|---|---|
| $4^{35}$ | 35 ccm | 0,15 g | 0,45 |
| $4^{45}$ | 50 „ | 0,20 „ | 0,40 |
| $4^{55}$ | 50 „ | 0,23 „ | 0,46 |
| $5^{5}$ | 30 „ | 0,15 „ | 0,50 |
| $5^{15}$ | 40 „ | 0,23 „ | 0,58 |
| $5^{25}$ | 30 „ | 0,20 „ | 0,68 |
| $5^{35}$ | 40 „ | 0,28 „ | 0,70 |
| $5^{45}$ | 30 „ | 0,23 „ | 0,78 |
| $5^{55}$ | 15 „ | 0,12 „ | 0,83 |
| | 320 ccm | 1,79 g | |

In die Blase waren bis zu Beginn der Kurve ausgeschieden worden 320 ccm, welche enthielten 2,92 g Kochsalz = 0,58 Proz.

IV. Als Beispiel eines etwas anders angelegten Versuches diene folgender:

Versuch vom 12. April 1912. Gestromte männliche Dogge. Transplantiert am 16. Febr. Nephrektomiert am 23. März 1912. Der Gesamturin hatte niemals Eiweiß oder Zucker enthalten. Im Stoffwechselkäfig wurden in 24 Stunden 1200—1500 ccm aufgefangen. Der Kochsalzgehalt wechselte zwischen 0,23—0,40 Proz. Der Blasenurin vor Beginn des Versuches enthielt 0,47 Proz. NaCl. Es wurden 1000 ccm physiologischer Kochsalzlösung injiziert. In 20 Minuten waren 100 ccm in der Blase. Dann wurden 150 ccm 10-proz. Kochsalzlösung nachinjiziert, nach 20 Minuten waren 60 ccm Urin ausgeschieden. Hierauf wurden nochmals 900 ccm physiologischer Kochsalzlösung injiziert, wodurch die Diurese auf 80 ccm stieg. Nach weiteren 20 Minuten nach der Entleerung der Blase versiegte die Sekretion.

| Zeit | Gesamturin | Prozente | |
|---|---|---|---|
| $3^{50}$—$4^{10}$ | 100 ccm | 0,79 | 1000 ccm 0,9 Proz. NaCl |
| $4^{15}$—$4^{35}$ | 60 „ | 1,48 | 150 „ 10 „ „ |
| $4^{50}$—$5^{10}$ | 80 „ | 1,98 | 900 „ 0,9 „ „ |
| $5^{10}$—$5^{30}$ | 18 „ | 2,25 | |

Ein Vergleich der Kurven und Tabellen mit den in den angeführten Arbeiten niedergelegten zeigt ohne weiteres die weitgehende Ueber-

einstimmung. Der Effekt der Infusionen ist bei den transplantierten Nieren gleich dem an gesunden Nieren. Während der Infusion und eventuell noch kurze Zeit nachher steigt die Ausscheidung des Urins steil an, um dann rasch wieder zu fallen. Die Kurven Cushnys und Baaders z. B. zeigen den gleichen Verlauf. Baader erwähnt als einen in seinen Versuchen konstanten Befund, daß der ersten höchsten Zacke eine zweite, weniger hohe folge: die Kurve 2 zeigt dieselbe gleichfalls stark, die Kurve 3 weniger stark.

Nach den Ergebnissen Eckhards mit Splanchnicusdurchtrennungen, die von Klecki (zit. nach Schwarz) bestätigt wurden, konnte man mit der Möglichkeit rechnen, daß die Infusionen eine ganz profuse Diurese hervorriefen, daß die Niere gewissermaßen steuerlos dem hydrämischen Blut ausgesetzt gewesen wäre. Ich konnte in keinem einzigen Fall etwas derartiges bemerken. Die größte Urinmenge, die aufgefangen wurde, betrug, wie oben bereits erwähnt, etwas über 3 l, blieb aber in den zur Entfernung des eingeführten Glaubersalzes nötigen Grenzen. Ich konnte auch in keinem einzigen Falle gleich oder bald nach der Transplantation eine Polyurie bemerken. Die Hunde wurden sämtlich vor den Versuchen 24 Stunden im Stoffwechselkäfig gehalten, um die Gesamturine zu erhalten; sie betrugen meistens 1500—2000 ccm.

Die Gesamtmenge des bei den einzelnen Versuchen ausgeschiedenen Urines war eher niedrig als hoch und die Dauer der Kochsalzdiuresen nicht besonders lang.

Der für die normale Niere stets festgestellte Parallelismus der Kurve für die Gesamtmenge der Chloride mit der für die Urinmenge tritt auch bei der transplantierten Niere überall zutage.

In Tabelle IV ist ein Versuch kurz skizziert, der bezweckte, zu prüfen, wie die Niere auf verschieden konzentrierte, nacheinander injizierte Salzlösungen reagierte. Die Diurese folgte auch hier der Norm: auf eine sehr wasserreiche Infusion folgte eine steile Spitze der Kurve (100 ccm), auf die folgende Infusion einer 10-proz. Lösung stieg sie weniger hoch, um auf eine dritte, wieder stark verdünnte Lösung mit einer höheren Spitze (80 ccm) zu reagieren. Dann trat allerdings rascher als zu erwarten war, Ermüdung der Niere ein.

Einen ganz abweichenden Verlauf nahmen die Kurven des prozentualen Verhaltens des Kochsalzes. Aber darin liegt absolut kein Hinweis, daß die Funktion der Niere gestört ist. Sie steigt in fast allen Versuchen an transplantierten Nieren immer noch an, wenn die Diurese schon lang im Abklingen ist; dasselbe Bild findet sich aber auch an ganz normalen Nieren. Baader macht ebenfalls auf dieses Verhalten aufmerksam, die Tabelle Ruschhaupts zeigt das gleiche Bild (p. 574). Diese Erscheinung ist so zu erklären, daß die Aenderung des prozentualen Verhältnisses für die Beurteilung der Nierenfunktion keine Rolle spielen kann, weil man im Einzelfall nie wissen kann, ob

und wie viel vor Einsetzen der Diurese, also bei normaler Nierenarbeit, von den einzelnen Substanzen rückresorbiert wurde. Es richtet sich die relative Zunahme auch nach der Menge der im Blut zirkulierenden Stoffe, und die stärkste Diurese kann, wenn Kochsalzmangel eingetreten ist, kein Kochsalz mehr ins Blut treiben. Andererseits sinkt z. B. Salzinjektion ins Blut infolge der Blutverwässerung dessen Prozentgehalt an festen Bestandteilen. Daher kommen bei ganz übereinstimmenden Resultaten der absoluten ganz abweichende, bezüglich der prozentualen Zusammensetzung des Harnes. Diese von Löwi herangezogene Erklärung ist vollkommen einleuchtend.

Das Resultat der Versuche mit Kochsalzdiuresen an transplantierten Nieren ist eindeutig:

Aus früheren Arbeiten kann also als feststehende Tatsache angenommen werden, daß die Hauptarbeit beim Zustandekommen der durch Hydrämie hervorgerufenen Diuresen dem Gefäßsystem der Niere zufällt. Dazu gehört unbedingt eine Kontraktion oder Dilatation der muskulären Elemente der Gefäßwand, und diese wiederum muß unter nervösem Einfluß stehen. Eine Zuleitung von Nervenreizen an die transplantierte Niere von außen her ist aber ausgeschlossen, also muß der intrarenale Plexus genügen, um die normale Funktion des Gefäßsystems zu dirigieren.

Es ist nach den Versuchen Golls, Eckhards, Masius u. a. nicht zu bezweifeln, daß im Splanchnicus, eventuell vom Vagus her Bahnen an die Niere herantreten, die regulatorische Aufgaben zu erfüllen haben, aber ihre Einflüsse können offenbar durch das intrarenale Nervensystem mitübernommen werden, wenigstens insoweit, als es das Gefäßsystem betrifft.

Ich bin mir wohl bewußt, daß zum vollkommenen Abschluß der Versuche Messungen des Nierenvolumens, Durchschneidungen des Rückenmarkes und Vagusreizungen verlangt werden könnten. Ich habe erstere unterlassen, weil sie aus technischen Gründen kaum ausführbar sind. Die transplantierten Nieren sind mit der Milz und ihrem Stiel so verwachsen, daß sie nicht genügend isoliert werden können, um das Einlegen in die Kapsel möglich zu machen, ohne die Niere stark zu schädigen.

Von Eingriffen am Rückenmark und am Vagus sah ich ab, weil ich die mit vieler Mühe und nach vielen Mißerfolgen glücklich durchgebrachten Tiere mir für andere Versuche schonen wollte. Statt dessen versuchte ich noch eine weitere Probe, die in letzter Zeit Schlayer und Takayasu uns kennen gelehrt haben. In zahlreichen Versuchen an Kaninchen konnten diese Autoren feststellen, daß die Ausscheidung von Milchzucker und Jodkali einen guten Indikator bilde, aus dem auf die Art von vorhandenen Nierenschädigungen geschlossen werden kann.

Durch Vorversuche fanden sie, daß bei normalen Kaninchen intra-

venös injizierter Milchzucker im Durchschnitt in 6 Stunden wieder ausgeschieden wurde, daß dagegen bei Tieren mit experimenteller Nephritis, die die Gefäße geschädigt hatte, die Zuckerausscheidung verlängert war. Dabei hatte der Milchzucker nur einen geringen Einfluß auf die Diurese und umgekehrt die Diurese nur dann einen Einfluß auf die Milchzuckerausscheidung, wenn sie durch Wasser und Kochsalz hervorgerufen war. Wurden Nephritiden experimentell hervorgerufen, die erfahrungsgemäß nur die Epithelien schädigen — tubuläre Nephritiden — so erwies sich die Milchzuckerausscheidung so lange von normaler Dauer, als die Gefäße intakt blieben, während die Kochsalz- und Jodkaliausfuhr von Anfang an Anomalien zeigte. Auf die Kochsalzausfuhr wird später noch zurückzukommen sein.

Ausgedehntere Kontrollversuche mit Giften, die zunächst nur die Nierengefäße angreifen, konnten allerdings nicht gemacht werden, da die in Betracht kommenden Gifte — Kantharidin und Arsen — so starke Nierengifte sind, daß die Tiere nicht lange genug am Leben bleiben. Jedoch ist der Gang bei den experimentellen Nephritiden, die zuerst nur tubuläre Schädigungen machen, so, daß gegen das Ende zu auch das Gefäßsystem ergriffen wird und mit Eintritt dieses Stadiums zeigte sich dann auch stets die Verlängerung der Milchzuckerausscheidung. Untersuchungen an Menschen, die die beiden Verfasser in einer späteren Arbeit veröffentlichten, bestätigten die Gültigkeit der am Kaninchen gewonnenen Resultate für den Menschen. Daraus war zu schließen, daß auch für die Hundeniere ähnliches gelten dürfte. Um mir zunächst einen Vergleichswert zu schaffen, injizierte ich einem normalen Hund die Menge Milchzucker, die auch für den Menschen angewandt, konstante Resultate gab:

| Schwarzer Wolfspitz. | 2 g Milchzucker intravenös. | | $12^{15}$. |
|---|---|---|---|
| $3^{51}$ | 150 ccm | 1 Proz. Z. | — 1,5 g |
| 1 | 30 „ | 0,1 „ | — 0,03 „ |
| 6 | 30 „ | — | — |
| | | | 1,53 g. |

Die Ausscheidungsdauer des eingeführten Milchzuckers betrug also 5 Stunden. Ausgeschieden wurden mehr als 75 Proz.; das ist nach den Erfahrungen Schlayers sehr viel. Man darf sogar annehmen, daß quantitativ die ganze eingeführte Menge ausgeschieden wurde, wenn man in Rechnung zieht, daß bei dem Kochen + Essigsäure ein Teil des Milchzuckers verloren geht.

Ein fast übereinstimmendes Resultat kam bei Parallelversuchen an transplantierten Nieren zutage.

| Gelbe Dogge. | 2 g Milchzucker intravenös. | | $12^{15}$. |
|---|---|---|---|
| $3^{45}$ | 350 ccm | 0,5 Proz. Z. | — 1,40 g |
| $5^{20}$ | 45 „ | 0,1 „ | — 0,45 „ |
| $6^{00}$ | 80 „ | — | — |
| | | | 1,85 g. |

Die Ausscheidungsdauer muß hier ebenfalls auf etwa 5 Stunden angesetzt werden; es wurde fast der ganze eingeführte Milchzucker wiedergefunden.

Ein weiterer Versuch an einem anderen Hund mit transplantierter Niere (operiert Pfingsten. Milchzuckerversuch 16. September) ergab die Ausscheidungsdauer von nicht ganz 6 Stunden, in welcher Zeit über 75 Proz. des eingeführten Milchzuckers wiedergefunden wurden. Also lag auch hier keine Verzögerung vor. Die Uebereinstimmung dieser Versuche mit den Resultaten Schlayers, die durch eine große Zahl von Kontrolluntersuchungen auf eine so breite Basis gestellt sind, daß man wohl mit ihnen als feststehende Tatsachen rechnen kann, ist nicht zu verkennen; deshalb scheint es auch berechtigt, einen analogen Schluß daraus zu ziehen.

Auch Milchzuckerversuche benützte ich dazu, die transplantierten Nieren übermäßig zu belasten und zu sehen, wie sie dann arbeiten. Ich stellte 3 Versuche an. Zur Injektion benützte ich eine 36-proz. Lösung von Milchzucker und spritzte nicht ganz 30 ccm intravenös ein, so daß das Tier etwa 10 g Milchzucker bekam. Der Urin wurde stündlich entnommen. Die beiliegende Tabelle gibt das Resultat des ersten Versuches wieder. Die Milchzuckerausscheidung dauerte bei diesem Tiere etwa 6 Stunden; ausgeschieden wurde etwas mehr als die Hälfte, was nach Schlayer noch zu den positiven Fällen zu rechnen ist. Die Injektion rief aber sehr starke Diurese hervor, und man wird nicht fehlgehen mit der Annahme, daß unter deren Wirkung die Zuckerausfuhr so beschleunigt wurde.

Milchzuckerversuch am 11. September 1912. Gelbe Dogge.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| U. I | 10 Uhr | 210 ccm | 0,8 Proz. | 1,68 g |
| U. II | 11 „ | 580 „ | 0,2 „ | 1,16 „ |
| U. III | 12 „ | 500 „ | 0,2 „ | 1,00 „ |
| U. IV | 1 „ | 200 „ | 0,3 „ | 0,60 „ |
| U. V | 2 „ | 250 „ | 0,2 „ | 0,50 „ |
| U. VI | 3 „ | 320 „ | 0,1 „ | 0,35 „ |
| U. VII | 4 „ | 270 „ | 0,0 „ | 0,00 „ |
| | | 2330 ccm | | 5,29 g |

Blasenurin: E. + (gering) Z. —

Injektion von 10 g Milchzucker intravenös $9^{25}$. $9^{35}$ erste potive Zuckerreaktion. Urin stündlich entnommen.

Ein zweiter Versuch mit einer transplantierten Niere verlief folgendermaßen:

Versuch vom 11. September 1912. Getigerte Dogge.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| U. I | 1 Uhr | 180 ccm | 0,8 Proz. | 1,50 g |
| U. II | 3 „ | 270 „ | 0,2 „ | 0,45 „ |
| U. III | 4 „ | 60 „ | 0,2 „ | 0,12 „ |
| U. IV | 5 „ | 60 „ | 0,3 „ | 0,18 „ |
| U. V | 6 „ | 45 „ | 0,4 „ | 0,20 „ |
| U. VI | 7 „ | 50 „ | 0,2 „ | 0,10 „ |
| U. VII | 8 „ | 70 „ | 0,1 „ | 0,07 „ |
| | | 535 ccm | | 2,73 g. |

Blasenurin: E. + Z. 0

$11^{45}$. Injektion von 10 g Milchzucker intravenös.

Zuckerreaktion in der ersten Urinportion um 1 Uhr stark positiv.

In diesem Versuch war nach 9 Stunden die Milchzuckerausscheidung noch nicht beendet, wenn auch auf ein Minimum zurückgegangen. Eine Diurese geringen Grades machte sich nur im Anfang geltend. Die Menge des wiedergefundenen Zuckers betrug nur wenig mehr als $^1/_4$ des injizierten; auch wenn man alle möglichen Verluste, die der Vorbereitung zum Polarisieren zur Last gelegt werden können, abrechnet, so ist immer noch nicht genügend Milchzucker ausgeschieden. Jedoch berechtigt dieser Versuch nicht zu dem Schluß, daß das Gefäßsystem dieser Niere nun nicht normal funktioniere, denn ein Kontrollversuch an einem ganz normalen Hund zeigte, daß hier die Ausscheidung großer Mengen injizierten Milchzuckers ebenfalls sich sehr lange hinauszog. Dem Tiere wurden, da es bedeutend kleiner als die Doggen war, nur 6 g Milchzucker injiziert. Nach 9 Stunden enthielt der Stundenurin noch 0,2 Proz. = 0,06 g, also prozentnal noch mehr als der im vorigen Versuch angeführte Hund in der 7. Stunde ausschied.

Die letzten 3 Versuche haben kein so gleichmäßiges Ergebnis gezeigt, wie die ersten 3, aber namentlich der erste scheint doch deutlich zu beweisen, daß auch transplantierte Nieren imstande sind, sehr große Mengen körperfremder Substanzen auszuscheiden. Daß die Ausscheidung unter Zuhilfenahme einer starken Diurese erfolgte, scheint nur zweckmäßig. Ich glaube diese Diurese den Polyurien an die Seite setzen zu müssen, die z. B. bei experimentellen Nephritiden im Stadium der Uebererregbarkeit der Gefäße sich einstellt. Ein Zeichen der Steuerlosigkeit der Niere kann ich hierin nicht sehen, weil sonst keine so lebhaften Konzentrationsschwankungen sich gezeigt hätten und die gleiche Niere bei zahlreichen anderen Experimenten das Gegenteil bewiesen hatte.

Die Milchzuckerversuche haben also gelehrt, daß sonst gut funktionierende transplantierte Nieren wohl in der Lage sind, kleinere Mengen körperfremder Stoffe in der gleichen Zeit auszuscheiden, wie normale Nieren und daß sie auch größere Mengen zu bewältigen vermögen. Nach den Resultaten Schlayers ist es berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß das Gefäßsystem der transplantierten Nieren in seiner Funktion nicht verändert ist.

Die Injektion hoher Dosen Milchzucker scheinen übrigens nicht empfehlenswert zur Funktionsprüfung von Nieren, da ihre Resultate nicht so konstant sind, als diejenigen von 1—2 g.

Die früheren Anschauungen über den Sekretionsort des Kochsalzes sind oben beiläufig erwähnt.

Die Frage war: Ist die Flüssigkeit, die in die Bowmansche Kapsel tritt, einfaches Wasser oder eine dem Blut isotonische Lösung,

Blutplasma minus Eiweißkörpern? Ist sie reines Wasser, dann müssen alle anderen Harnbestandteile, auch das Kochsalz in den Kanälchen dazu treten, sie müssen sezerniert werden. Die Epithelzellen der Glomerulusschlingen müßten dann die Fähigkeit haben, das Wasser von der viel konzentrierteren Lösung des Blutes zu trennen, also eine energische aktive Arbeit auf sich nehmen können.

Für die Annahme, daß eine dem Blut isotonische Lösung in die Bowmansche Kapsel tritt (Sobieransky, Lewy u. a.) mußte noch jene oben erwähnte Hilfstheorie geschaffen werden, um erklären zu können, daß der ausgeschiedene Urin eine viel geringere Kochsalzkonzentration aufweisen konnte, als das Blut. Hier sollte dann die Rückresorption einsetzen und das Kochsalz, dessen Ausscheidung nicht nötig erschien, wieder dem Körper zuführen.

Die neueren experimentellen Arbeiten haben gezeigt, daß die früheren Anschauungen in manchen Punkten geändert werden müssen, und den Ort, wo die Salzabscheiduug erfolgt, mit ziemlicher Sicherheit festgelegt.

In ihren experimentellen Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten fanden Heineke und Meyerstein, daß deutliche Beziehungen zwischen dem Zustand der epithelialen Bestandteile der Niere und der Salzkonzentration bestanden. Bei Chrom- und Uranvergiftungen, die mit Nekrose des Epithels der Tubuli einhergehen, wurde mit zunehmender Schädigung des Epithels ein konstantes Absinken der Kochsalzkonzentration des Harns beobachtet. Andererseits hob sich diese Konzentration wieder, wenn die Tiere die Vergiftung überlebten und Regeneration des Kanälchenepithels erfolgt war. Der Schluß, daß das Kochsalz von den Kanälchenepithelien sezerniert werde, ist nach diesen Resultaten einleuchtend.

Einen nicht weniger schlagenden Beweis für die Richtigkeit der Sekretionstheorie liefert de Bonis. Zur Trennung der Glomerulusfunktion von jener der Nierenkanälchen injizierte er Natriumfluoridlösung in das Nierenbecken, wodurch er die Zerstörung der epithelialen Elemente der Markkegel und des größten Teiles der Tubuli contorti erreichte. Der Harn dieser Nieren zeigte konstant kryoskopische Werte, die niedriger waren als desjenigen der gesunden Seite und des Blutwertes. Es muß daraus geschlossen werden, daß durch den Glomerulus Wasser oder aber eine im Vergleich zum Blut ganz verdünnte Lösung durchfiltriert und daß eine Rückresorption in den Kanälchen nicht stattfinden kann; das Kochsalz muß also in den Tubuli sezerniert werden.

Auf die Untersuchungen von Schlayer und Takayasu ist schon früher kurz eingegangen. Für den Kochsalzstoffwechsel konnten sie feststellen, daß eine Schädigung der NaCl-Ausfuhr stets parallel ging einer Schädigung der Tubuli und auch bei völlig intakter Gefäßfunktion

eintrat. Umgekehrt lehrten andere Versuche, daß bei stark geschädigten Gefäßen das Kochsalz noch gut ausgeschieden wurde. Es müssen demnach die Gefäße an der Kochsalzausscheidung keinen Anteil haben.

Sind die Tubuli geschädigt, dann hat eine erhöhte Kochsalzzufuhr nicht mehr den Effekt, daß Erhöhung in der Ausscheidung und Konzentration eintritt. Es ist nach Schlayer ein Merkmal der tubulären Nephritis, daß eine Unfähigkeit der Konzentration bei erhöhter Kochsalzzufuhr besteht, die Konzentration bleibt dauernd auf dem gleichen Niveau, sie ist fixiert. Bei der tubulären Nephritis ist sie auf ein sehr niedriges Niveau fixiert, weil das Organ für die Konzentration, das Epithel der Tubuli, fehlt. Eine Fixation auf einem hohen Niveau kommt gleichfalls vor, aber bei vaskulären Nephritiden und ist so zu erklären, daß die Gefäße noch übererregbar sind und die Tubuli an der Mehrarbeit teilnehmen. Die Konzentration bleibt demnach hoch, ein Mehr von Kochsalz wird gut ausgeschieden, aber mit einem Mehr von Wasser.

Wie arbeitet nun die transplantierte Niere in dieser Richtung? Als Beispiele sei auf die Tabellen hingewiesen.

In Versuch I enthielt der Blasenurin von 145 ccm = 0,40 g Kochsalz in einer Konzentration von 0,27 Proz. In der ersten Urinportion sofort nach Beendigung der Infusion waren in 110 ccm 0,68 g in einer Konzentration von 0,62 Proz. In der Folge hielt sich die ausgeführte Menge des Kochsalzes parallel zu der Wassermenge, aber die Konzentration stieg. Ihre Schwankungen waren freilich, wie die Kurve zeigt, nicht besonders hoch. Am Schluß des Versuches, $1^1/_2$ Stunden nach der Infusion, waren 2,85 g wieder ausgeschieden.

Eine viel energischere Wirkung brachte die Infusion in Fall II hervor, wenigstens diuretisch. In der Blase waren vor Beginn der Infusion 150 ccm Urin, welche 1.92 g Kochsalz in einer Konzentration von 1,28 Proz. enthielten. Die nach der Infusion einsetzende Diurese war sehr stark, sie förderte 965 ccm Urin in 2 Stunden. Die Gesamtausfuhr des Kochsalzes lief parallel der Wassermenge, die Konzentrationsbreite schwankte um 45 Proz. Die Menge des ausgeführten NaCl betrug 9.94 g.

Im 3. Versuch belief sich die Kochsalzausfuhr von Beginn der Infusion bis zum Ende der Beobachtung auf 4,71 g, die Konzentration stieg dauernd an.

Im 4. angeführten Versuch endlich war die Kochsalzausfuhr trotz der verhältnismäßig geringen Diurese, die den Infusionen folgte, doch recht beträchtlich, sie betrug 0,79, 1,44, 0,40 g im ganzen, 4,07 g in $1^1/_2$ Stunden. Die Konzentrationshöhe stieg dabei dauernd.

Die Prüfung der 4 angeführten Tabellen auf den Wert und die Konzentration des ausgeführten Kochsalzes liefert demnach den Beweis,

daß von einer Verminderung der Sekretionsfähigkeit für NaCl oder von einer Fixation des Konzentrationspunktes keine Rede sein kann. Alle untersuchten Nieren reagierten auf ein zugeführtes Mehr von Chlornatrium mit einem Mehr in der Ausscheidung in wechselnder Konzentration. Als einen weiteren Prüfstein für die Funktionsfähigkeit der Tubuli benützte ich den Phloridzindiabetes.

Daß die Glykosurie nach Phloridzingaben durch eine aktive Tätigkeit in der Niere zustande kommt, war durch die Untersuchungen von Pavy, Coolen, Biedl und Colisch wahrscheinlich gemacht worden, die fanden, daß bei Phloridzinvergiftungen auch nach Nephrektomie keine Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes auftritt (zit. nach Nagel). Noch deutlicher sprechen die Resultate von Zuntz. Er brachte Phloridzinlösungen direkt in die Arterie einer Niere und beobachtete, wie der Urin dieser Niere nach 2 Stunden zuckerhaltig wurde, während der der anderen zunächst noch zuckerfrei blieb. Die Untersuchungen Zuntz wurden von Pavy, Brodie und Siau bestätigt und erweitert. Daß die Zuckerbildung bei Phloridzin durch eine aktive Tätigkeit der Nierenepithelien zustande kommt, gilt als feststehende Tatsache, über den Mechanismus und über die Herkunft des Zuckers bestehen freilich noch getrennte Anschauungen (cf. Naunyn, p. 26). Für die vorliegende Fragestellung scheint diese Differenz auch belanglos.

Auf Grund der Erfahrungen der Physiologen führten Casper und Richter den Phloridzindiabetes in die funktionelle Nierendiagnostik ein. Sie konnten es deswegen wagen, weil auch bei hohen Phloridzingaben bei Tieren keine schädlichen Folgen gefunden worden waren, und Zuckerausscheidung aufhört, sowie alles Phloridzin entfernt ist. Es ist mit der Phloridzinprobe möglich, die Größe der geleisteten Nierenarbeit zu messen. Casper tat dies durch quantitative Messungen und Vergleich mit der gesunden Niere. Von anderer Seite — Kapsammer, v. Haberer — wurde die Methode dahin umgearbeitet, daß das Hauptgewicht auf die Zeit gelegt wurde, in welcher der Zucker auftrat. Der diagnostische Wert der Methode wurde von verschiedenen Seiten angezweifelt und betont, daß die Zuckerreaktion auch dann einträte, wenn nur ein Teil des Nierenparenchyms normal funktioniere. Experimente von Salomon bewiesen, daß die Casper-Richtersche, wie die Kapsammersche Methode noch unbeschränkt positiv ist, wenn 60 Proz. des Nierenparenchyms fehlen, daß sie also über die Menge des funktionierenden Parenchyms keine sichere Aussage mache, daß aber die Betrachtung des absoluten, ausgeschiedenen Zuckerwertes einen Hinweis auf die Nierenleistung zu geben imstande sei.

Die Phloridzinprobe wurde an 2 transplantierten Nieren vorgenommen. Die Resultate sind in beiden folgenden Tabellen niedergelegt.

I. Versuch vom 22. Aug. (Tigerdogge).

| | Zeit | Urinmenge | Zuckerquantum | Zucker-Proz. |
|---|---|---|---|---|
| U I | $9^{30}$ | 90 ccm | 0,27 g | 0,3 |
| II | $9^{40}$ | 50 „ | 0,35 „ | 0,7 |
| III | $9^{50}$ | 50 „ | 0,35 „ | 0,7 |
| IV | $10^{00}$ | 55 „ | 0,22 „ | 0,4 |
| V | $10^{10}$ | 45 „ | 0,31 „ | 0,7 |
| VI | $10^{20}$ | 55 „ | 0,33 „ | 0,6 |
| VII | $10^{30}$ | 45 „ | 0,36 „ | 0,8 |
| VIII | $10^{40}$ | 55 „ | 0,49 „ | 0,9 |
| IX | $10^{50}$ | 55 „ | 0,55 „ | 1,0 |
| X | $11^{00}$ | 60 „ | 0,60 „ | 1,0 |
| XI | $11^{10}$ | 70 „ | 0,84 „ | 1,2 |
| XII | $11^{20}$ | 75 „ | 0,90 „ | 1,2 |
| XIII | $11^{30}$ | 60 „ | 0,60 „ | 1,0 |
| XIV | $11^{40}$ | 55 „ | 0,44 „ | 0,8 |
| XV | $11^{50}$ | 55 „ | 0,33 „ | 0,6 |
| XVI | $12^{00}$ | 60 „ | 0,24 „ | 0,4 |
| XVII | $12^{10}$ | 53 „ | 0,15 „ | 0,3 |
| | | | 7,33 g | |

Injektion von 10 ccm konzentrierter alkoholischer Phloridzinlösung subkutan, $9^{15}$. In der Blase vor der Injektion 205 ccm zucker- und eiweißfreier Urin.

Versuch vom 7. Sept. 1912 (gelbe Dogge).

| | Zeit | Urinmenge | Zuckerquantum | Zucker-Proz. |
|---|---|---|---|---|
| U I | $10^{30}$ | 45 ccm | 0 g | 0 |
| II | $10^{40}$ | 35 „ | 0,28 „ | 0,8 |
| III | $10^{50}$ | 30 „ | 0,60 „ | 2,0 |
| IV | $11^{00}$ | 35 „ | 1,19 „ | 3,4 |
| V | $11^{10}$ | 25 „ | 1,15 „ | 4,2 |
| VI | $11^{20}$ | 23 „ | 1,10 „ | 4,8 |
| VII | $11^{30}$ | 23 „ | 1,19 „ | 5,2 |
| VIII | $11^{40}$ | 20 „ | 1,06 „ | 5,3 |
| IX | $11^{50}$ | 20 „ | 1,02 „ | 5,1 |
| X | $12^{00}$ | 20 „ | 1,00 „ | 5,0 |
| XI | $12^{10}$ | 20 „ | 0,84 „ | 4,8 |
| | | | 9,63 g | |

$10^{20}$ Injektion von 10 ccm konzentrierter alkoholischer Phloridzinlösung subkutan. In der Blase vor der Injektion 137 ccm Urin, frei von Eiweiß und Zucker.

Betrachtet man das zeitliche Auftreten der Zuckerreaktion als wichtig, so ist das Resultat des ersten Versuches günstiger, wo schon nach 15 Minuten Zucker ausgeschieden war, während er im zweiten Versuch erst nach 20 Minuten, dann aber um so lebhafter sich zeigte. Die Gesamtleistung war im zweiten Versuch wesentlich stärker, sie betrug in 1 Stunde 40 Minuten 9,63 g, im ersten Versuch in 2 Stunden 40 Minuten nur 7,33 g. Da die Reaktion der Niere bei den einzelnen Tieren aber, wie aus allen Arbeiten hervorgeht, verschieden ist und andererseits die Zuckerausfuhr noch lange nach Abschluß des Versuches weiterging, so glaube ich zu dem Schluß berechtigt zu sein,

daß das Epithel der transplantierten Niere auch ohne Regulation der außer der Niere liegenden Nervenzentren zur Zuckerbildung nach Phloridzininjektion fähig ist, d. h., daß es voll funktionsfähig ist.

Beizufügen ist noch, daß in allen zur Untersuchung kommenden Nieren die Reaktion auf Indigkarmin gemacht wurde, die heutzutage in der Nierendiagnostik eine wichtige Rolle spielt. Die erste Blaufärbung des Urins trat nie später als nach 10 Minuten, meistens nach 7 Minuten ein. Eine Verzögerung der Ausscheidung konnte also niemals gefunden werden.

## Zusammenfassung.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen war, zu prüfen, wie sich die Lebensäußerungen der transplantierten Niere, soweit dieselben unseren jetzigen Kenntnissen klar liegen, abspielen.

Daß die transplantierte Niere eine Zeitlang dem Körperhaushalt vorstehen könne unbeschadet dessen Integrität, war bekannt, ob aber unter erhöhter Inanspruchnahme, war bisher noch nicht untersucht worden. Es liegt vielleicht daran, daß man leicht davor zurückschreckt, an einem glücklich über die Transplantation und Nephrektomie gebrachten Tier nun Experimente vorzunehmen, die sein Leben leicht aufs Spiel setzen.

Die histologische Untersuchung ergab, daß die erfolgreich transplantierten Nieren die feinsten und empfindlichsten morphologischen Strukturen, in denen der Ausdruck der Funktion liegt, in normaler Weise besitzen. Wo die sezernierende Zelle ihre Tätigkeit aufgegeben hat, verschwinden vor allem die Granula. Zu einer dauernd normalen Sekretion eines Organes gehört aber sicher, daß es im Gleichgewicht ist; Nerveneinflüsse sind dazu nötig.

Die Experimente zielten nach zwei Richtungen: sie suchten die Funktionsfähigkeit des tubulären und des vaskulären Teiles der Nieren zu prüfen. Dazu wurde je eine in dem Bereich der gewohnten Tätigkeit des zu untersuchenden Organabschnittes gelegene Funktion: Wasser- und Kochsalzelimination — und die Wirkung je einer körperfremden Substanz: Milchzucker und Phloridzin — benützt. Der Erfolg der Untersuchungen zeigte, daß keine wesentlichen Abweichungen von der Norm in der Tätigkeit der transplantierten Nieren besteht. Da nur die Versuche an solchen Tieren als rein angesehen wurden, die lange Zeit in vollem Wohlbefinden lebten, so wird auch die Annahme berechtigt sein, daß die anderen Funktionen der Nieren in richtiger Weise sich vollzogen. Um aber alle Qualitäten durchuntersucht zu haben, sind Arbeiten über Stickstoff-, Phosphor- und Harnstoffausfuhr im Gang; ebenso soll die Ureterenbewegung geprüft werden und die Wirkung der Piquure.

Die Untersuchungen zeigen jedenfalls, daß die erfolgreich auto-

plastisch transplantierte Niere nicht nur allen normalen, sondern auch gesteigerten Ansprüchen gerecht zu werden fähig ist.

Der normale Ausschlag der durch Hydrämien verursachten Diuresen hat den strikten Beweis erbracht, daß das Gefäßsystem der transplantierten Niere voll leistungsfähig ist. Die Arbeit der Gefäße ist aber von der Funktion der kontraktilen Elemente abhängig und diese wiederum kann nur unter Nerveneinfluß stattfinden. Da jeder Nervenzufluß von außen her abgeschlossen ist, so muß also der intrarenale Plexus soweit selbständig sein, daß er die für die Nierenarbeit nötigen automatischen Impulse auf das Gefäßsystem allein ausüben kann. Dieser Satz scheint unwiderleglich bewiesen und ist in die Nierenphysiologie aufzunehmen. Bewiesen ist ferner, daß die in den Hilus eintretenden Nervenstämmchen keine spezifischen „sekretorischen" Bahnen zu den Epithelien führen, denn dann könnte die Epithelfunktion nicht normal sein. Uebereilt wäre es jedoch, daraus zu schließen, daß nun sekretorische Fasern aus dem intrarenalen Plexus zu den Epithelien treten müßten; die Lehre von dem Nerveneinfluß auf die Sekretion ist in dieser Hinsicht noch zu wenig scharf präzisiert, um ganz bindende Schlüsse darauf aufzubauen.

Die Eckhardsche Lehre von dem Bestehen eines sekretorischen Zentrums für die Niere im verlängerten Mark kann nicht mehr im ganzen Umfang zu Recht bestehen; die vom Rückenmark und Sympathicus zur Niere tretenden Fasern haben nur untergeordnete Bedeutung; sie vermitteln wohl wahrscheinlich regulatorische Einflüsse, haben aber vielleicht auch mehr noch Bahnen, denen die Aufgabe zufällt, zentripetal zu leiten und bei Zustandsänderungen der Niere reflektorische Vorgänge in anderen Organen zu veranlassen.

Eine große Reihe von Fragen bleiben noch zu lösen im Gebiet der normalen und pathologischen Nierenphysiologie und es tauchen bei dem Studium der einen immer wieder andere auf.

Vielleicht ist es mit der Methode der Organtransplantation möglich, noch in manche derselben mehr Licht zu bringen. Sicher empfiehlt es sich, dieselbe als wertvolle Hilfe in die Reihe der physiologischen Untersuchungsmethoden aufzunehmen.

## Literatur.

Alcock und Loewi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 53.
Anten, Arch. internat. de pharmac. et de ther., T. 8, 1901.
Brachet, Untersuchungen über die Vorrichtungen des Gangliennervensystems. Deutsch von Fliess. Leipzig 1836.
Bayliss, Reaction of arterial NaCl. Journ. of Physiol., 1902.

Baader, Beitr. zur diuretischen Wirkung der Salze. Inaug.-Diss. Heidelberg, 1896.
Barfurth, Regeneration und Transplantation in der Medizin. Jena (Gust. Fischer) 1910.
de Bonis, Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1906.
Brodie und Sian, Arch. of Physiol., Vol. 29, 1903.
Botazzi und Anorato, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1906.
Carrel et Guthrie, Compt. rend., 1905.
— — Brit. med. Journ., 196.
— — Proc. of the Soc. f. exp. Biol. and Med. 1907, Vol. 4, 1908.
— — Journ. of exp. Med., 1907, 1908.
Capelle, Berl. klin. Wochenschr., 1908.
Cushuy, Journ. of Phys., Vol. 27.
Casper, Lehrbuch.
Disse, Marburger Sitzungsber., 1898, No. 8.
Descatello, Wien. klin. Wochenschr., 1902, No. 12,
Ebner-Kölliker, Lehrbuch.
Exner, Wien. klin. Wochenschr., 1903.
Enderlen-Borst, Dtsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 99.
Frey, Pflügers Arch., Bd. 112.
Gottlieb-Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 45.
Goll, Zeitschr. f. ration. Med., N. F. Bd. 4, p. 86.
Galeotti, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1902.
Heidenhain, Herrmanns Handbuch der Physiologie, 5, I.
Häffter, Zeitschr. f. ration. Med., 1854.
Hermann, Sitzungsber. d. Wien. Akad., 1861.
Hirsch, Anat. Hefte, 41, 1910.
Heinecke und Meyerstein, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 90, 1907.
Hoffter, Ergebn. d. Physiol., II, 1903; IV, 1905.
Jakoby, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26, 1891.
v. Klecki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 39.
Ludwig, Lehrbuch der Physiologie, 2. — Wagners Handwörterbuch, 2, 1844.
Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 48, 1902; Bd. 50, 1903; Bd. 53, 1905.
Meier, Rud., Die Ganglien der harnabführenden Wege. Virchows Arch., 1881.
Müller, Joh., Handbuch der Physiol., Bd. 1.
Munk, Virchows Arch., Bd. 111, 1888.
Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 44, 45.
Nöllner, Eckhardts Beitr. z. Anat. u. Physiol., 1869.
Nagels Handbuch der Physiologie, II, 1907.
Norden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, I.
Peipers, De nervor. in secretiones actione. Inaug.-Diss. Berlin, 1839.
Pfaff und Thyrode, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 49.
Pavy, Journ. of Physiol., 1899, Vol. 24.
Pototzky, Arch. f. Physiol., Bd. 91, 1903.
Retzius, Biol. Untersuch., N. F. Bd. 3, 1892.
Ruschhaupt, Pflügers Arch., Bd. 91, 1902.
Ribbert, Virchows Arch., Bd. 93, 1883.
Smirnow, Anat. Anz., Bd. 19, 1901.
Starling, Textbook, 1.
— Journ. of Phys., 16 u. 24.

Spiro-Vogt, Ergebn. d. Physiol., 1.
Stich, Arch. f. klin. Chir., 1907.
Salomon, Grenzgeb., Bd. 21, 1910.
v. Sobieransky, Pflügers Arch., Bd. 98, 1903.
— Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 29, 1893.
Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 43.
Schlayer und Takayasu, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 99, 1910; Bd. 101, 1911.
— und Hedinger, Arch. f. klin. Med., Bd. 90, 91.
Schmiedeberg und Bunge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 6, 1876.
Thompson, Journ. of Phys., Vol. 25, p. 502.
— ebenda, Vol. 25, 1900.
Ullmann, Experimentelle Nierentransplantation. Wien. klin. Wochenschr., 1902, No. 11.
Unger, Centralbl. f. Chir., 1909 (Kongreß).
Voit, Arch. f. klin. Med., Bd. 58.
Wittich, Königsberger med. Jahrb., 3, 1860.
Zaajer, Dtsch. med. Wochenschr., 1908.
Zuntz, Arch. f. Anat. u. Phys., 1895. Verhdl. d. Berl. Phys. Gesellsch.

---

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4275

*Fig. 1.*

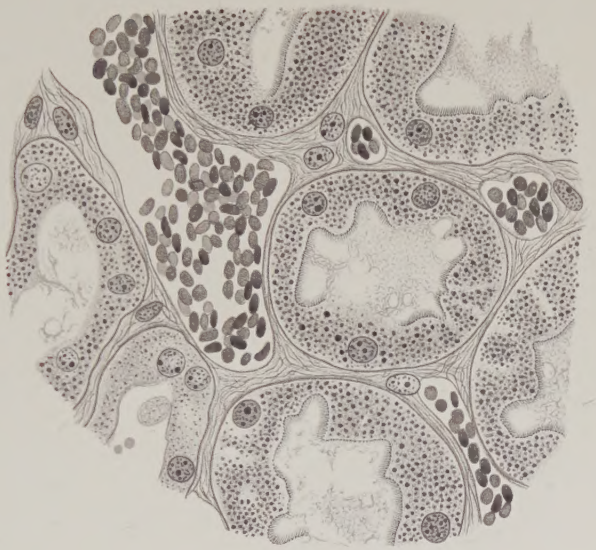


*Fig. 2.*